

ANNEE 1969

THESE

N^o

690

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Edmond PAPPO

Né le 23 Février 1937 à PARIS XIXe

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

INTERET DU DOSAGE DE LA 5 NUCLEOTIDASE SERIQUE
DANS LE DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES,
Etude expérimentale et clinique.

Président : Mr. E. HOUSSET, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0010

ANNEE 1969

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Edmond PAPPO

Né le 23 Février 1937 à PARIS XIXe

Interne des Hôpitaux de Paris.

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**INTERET DU DOSAGE DE LA 5 NUCLEOTIDASE SERIQUE
DANS LE DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES,
Etude expérimentale et clinique.**

Président : Mr. E. HOUSSET, Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédellèvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	GOUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LCÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	所附.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURIGE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	FICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
— — —	CONTE (M.)	
— — —	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Eichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHEL (G.)	
— — —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)	
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)	
à titre personnel	KREIS (B.)	
— — —	MEYER (A.)	
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)	
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)	
— — —	LEFEBVRE (J.)	
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)	
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)	
— — —	TUBIANA (M.)	
— — —	CHERIGIE (E.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)	
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)	
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)	

2^D CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURCH (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉQEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	OUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie.	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie.	TARDIEU (G.)
Bactériologie.	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale.	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie.	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie.	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène.	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.	
Conservateurs.	{ M ^{me} FORGET (F.), M ^{lles} DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ M ^{mes} CONTET (J.), M ^{lles} DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mon Frère

A Monsieur le Docteur Edouard HOUSSET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, en nous
faisant le grand honneur de bien vouloir la pré-
sider.

Qu'il veuille bien trouver dans ce travail l'ex-
pression de notre gratitude et de notre recon-
naissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. P. ETIENNE

A Monsieur le Docteur J. P. PETITE

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux

qui nous ont conseillé dans l'élaboration de ce travail.

Nous leur adressons nos remerciements les plus vifs.

Nous remercions pour leur aide technique

Mademoiselle FOURNIER

Madame PAING

Madame SABATIER

Madame SAN JUAN

Sans qui ce travail n'eut pas été possible

A Nos Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur A. GERMAIN

Monsieur le Docteur D. MAHOUDEAU

Monsieur le Professeur J. CAROLI

Monsieur le Professeur C. DEBRAY

Monsieur le Professeur J. FACQUET

INTERNAT :

Monsieur le Docteur M. ROUX

Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

Monsieur le Docteur J. SALLET

Monsieur le Professeur E. CHERIGIE

Monsieur le Professeur M. CACHIN

Monsieur le Docteur A. PARAF

Monsieur le Professeur A. LAMBLING

Monsieur le Professeur S. BONFILS

A Monsieur Maurice ESKENAZI

En remerciement d'une si longue amitié

A Madame le Docteur A. M. CASPER-NAVEAU

Monsieur le Docteur A. HASSON

Monsieur le Docteur M. ROZENBERG

INTRODUCTION

La 5 nucléotidase est une monophosphoestérase alcaline normalement présente dans le sérum et dont le taux sérique est augmenté au cours des cholestases hépato-biliaires.

Nous avons étudié les variations sériques de cette enzyme, parallèlement et comparativement à celles des phosphatases alcalines au cours de diverses affections hépato-biliaires induites expérimentalement chez le chien, et le rat.

L'étude clinique a été faite chez 302 sujets atteints de diverses affections hépatiques, biliaires ou osseuses.

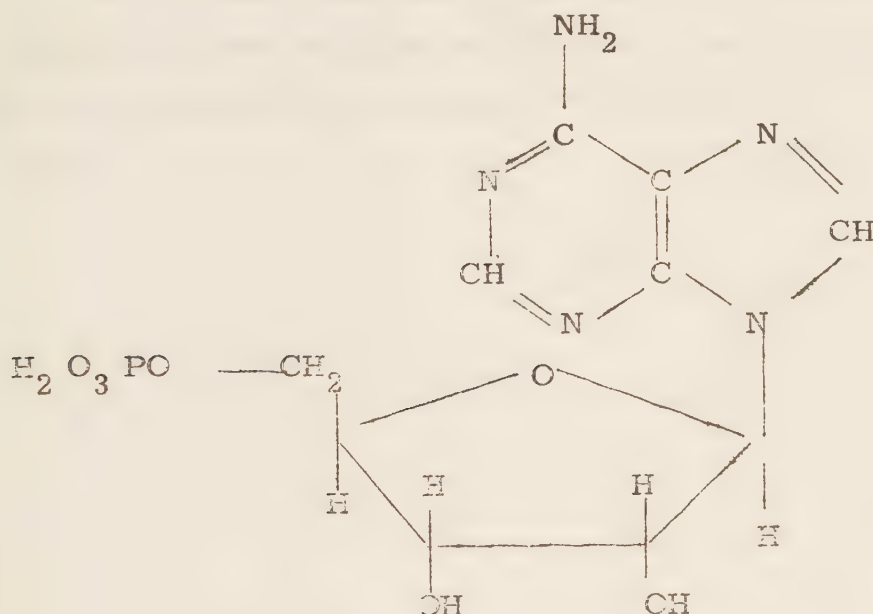
Notre étude sera précédée de quelques données chimiques, histoenzymologiques et expérimentales nécessaires à la compréhension de ce travail.

- I -

DONNEES BIOCHIMIQUES

La 5'nucléotidase (5'N) ou adénosine-5-phosphatase a été découverte en 1934 par REIS dans le muscle cardiaque.

Il s'agit d'une phosphatase alcaline qui hydrolyse de façon spécifique les nucléotides porteurs d'un phosphate sur le cinquième carbone d'un pentose, tel l'acide adénosine - 5 - monophosphorique (acide adénylique) ou l'acide inosine-5-monophosphorique (acide inosinique).



Acide adénylique (SiNH_2 est remplacé par OH : acide inosinique).

La 5'N libère le phosphate sous forme de phosphate inorganique :

Adénosine - 5 - monophosphorique $\xrightarrow{5'N}$ Adénosine + phosphate libre inorganique

Inosine - 5 - monophosphorique $\xrightarrow{5'N}$ Inosine + phosphate libre inorganique

Cette enzyme est active à pH alcalin, le pH optimal étant compris entre 7,3 et 7,8.

Elle est activée par l'ion magnésium : l'addition d'ion magnésium au substrat peut multiplier son activité par trois.

Elle est inactivée par le zinc.

Elle conserve son activité en présence d'acide éthyldiaminotétracétique (E.D.T.A.) contrairement aux phosphatases alcalines non spécifiques dont l'activité est fortement diminuée par l'E.D.T.A.

La 5'N se différencie donc des autres monophosphoestérases - I - alcalines qui sont capables de libérer le phosphate des esters phosphoriques du phényl phosphate, du beta -glycérophosphate (27).

oCo

- II -

HISTOENZYMOLOGIE

La détection histochimique de cette enzyme est connue depuis les travaux de GOMORI (1949) et de nombreuses techniques permettent aujourd'hui de la localiser :

- technique de Pearse et Reis (1962)(23)
- technique de Wachstein et Meisel (1952-1954)(34)

Cette enzyme est présente dans tous les tissus du rat (12 - 13). Chez l'homme l'activité 5' nucléotidasique la plus importante est décelée dans la post-hypophyse, dans le rein, et dans le testicule. Une activité 5 nucléotidasique a aussi été trouvée dans l'aorte; la thyroïde, le muscle, la prostate, les os et le foie.

Dans le foie, une activité 5' nucléotidasique est décelée dans les noyaux des hépatocytes : par une méthode de centrifugation différentielle, certains auteurs (NOVIKOFF) estiment que l'activité 5'N des noyaux représente 40 à 45 % de l'activité 5'N totale du foie. D'autres méthodes (Song et Bodansky)(30) ne montrent qu'une activité 5 N très faible dans les noyaux (0,7 % de l'activité totale).

Une activité 5 N est également trouvée dans les lysosomes des hépatocytes, dans la paroi des sinusoides, c'est-à-dire dans la membrane cytoplasmique, dans les cholanges biliaires et dans les cellules de Kupffer (3)

Au niveau de l'os, dans les cartilages d'ossification existe une activité phosphatasique très importante sur le phényl-phosphate à pH 9. Cette activité

est plus grande à pH 7,5 sur l'adénosine - 5 - phosphate. Ce fait peut suggérer que la 5' nucléotidase a un rôle important dans les mécanismes de l'ossification (à pH physiologique) (5 - 23).

- Dans le sérum, il existe chez le sujet normal une activité 5'N. Elle migre à l'électrophorèse avec les beta-globulines alors que les autres activités phosphatasiques alcalines et acides migrent avec les alpha₂-globulines. Cette mobilité électrophorétique reste identique lorsque le taux sérique de la 5'N est augmentée du fait d'un état pathologique.

oOo

- III -

PRINCIPES ET TECHNIQUES DE DOSAGE

DE LA 5' NUCLEOTIDASE SERIQUE

Le dosage de la 5'N sérique est gêné par le fait que les phosphatases alcalines non spécifiques, également présentes dans le sérum, hydrolysent le substrat spécifique de la 5'N, c'est-à-dire l'adénosine-5-phosphate ou l'inosine-5-phosphate.

On peut éviter ce phénomène par :

- une incubation préalable du sérum avec une solution d'acide éthylène diaminotétracétique (E.D.T.A.). La 5'N conserve son activité alors que les autres phosphatases alcalines sont inactivées (35).

- une mesure à pH 7,3, pH auquel la 5'N est active alors que les P.A. non spécifiques du substrat sont peu actives (2).

- L'utilisation du Nickel qui est un inhibiteur spécifique de la 5'N (4)

- un double dosage à pH 7,5 de l'activité phosphatasique du sérum sur l'adénosine-5-phosphate et sur le beta-glycérophosphate. L'activité de la 5'N est obtenue en soustrayant l'activité phosphatasique mesurée sur le substrat glycérophosphate de l'activité mesurée sur le substrat adénosine-5-phosphate (5).

On peut pour parfaire la sélectivité du dosage, utiliser plusieurs de ces quatre artifices et combiner des conditions favorables de pH, l'emploi d'inhibiteurs et le dosage différentiel sur deux ou plusieurs substrats.

Nous avons dans ce travail utilisé la méthode de E. J. KING (19) : l'activité enzymatique est testée à pH 7,5 sur le substrat adénosine - 5 - phosphate en présence d'un activateur, le manganèse. Le substrat subissant à ce pH l'action des P. A. non spécifiques, une seconde mesure est faite en présence de Nickel, inhibiteur de la 5'N. La différence entre ces deux mesures représente l'activité de la 5'N. Le phosphate inorganique libéré est dosé selon la méthode de DELSAL et MANHOURI.

L'activité 5-Nucléotidasique s'exprime en unités internationales (U.I.) nombre de micromoles de phosphate libéré par minute.

Ainsi le dosage de la 5'N sérique est relativement simple. HILL et SAMMONS ont mis au point une technique de dosage automatique (17) dont nous n'avons pas l'expérience;

oOo

- II -

ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL

VARIATIONS DE LA 5'N ET DES P.A. SÉRIQUES APRES LIGATURE CHIRURGICALE DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

- ETUDE CHEZ LE CHIEN (Fig. 1)

- Chez 31 chiens normaux, la limite supérieure de la 5'N sérique est à 10 U.I., la moyenne à 4,1 U.I., la médiane à 4,8 U.I. Les chiffres de la 5'N sérique sont indépendants du régime alimentaire.

- Une ligature des voies biliaires sous hépatiques a été réalisée chez 22 animaux :

- . 6 ligatures totales du cholédoque avec section, sans cholécystectomie,
- . 9 ligatures totales du cholédoque avec section et cholécystectomie associée,
- . 7 ligatures partielles intéressant environ les deux tiers des voies biliaires, sans cholécystectomie associée.

Chez tous les animaux les résultats sont identiques : l'élévation de la 5'N et des P.A. sériques apparaît en 18 à 24 heures et est maximum au 5ème ou 6ème jour. La montée des P.A. est toujours plus forte, et souvent plus précoce que celle de la 5'N.

Les animaux ayant subi une cholécystectomie associée à la ligature ont une élévation plus rapide et plus importante des taux sériques des deux enzymes que les animaux ayant eu une ligature du cholédoque sans cholécystectomie.

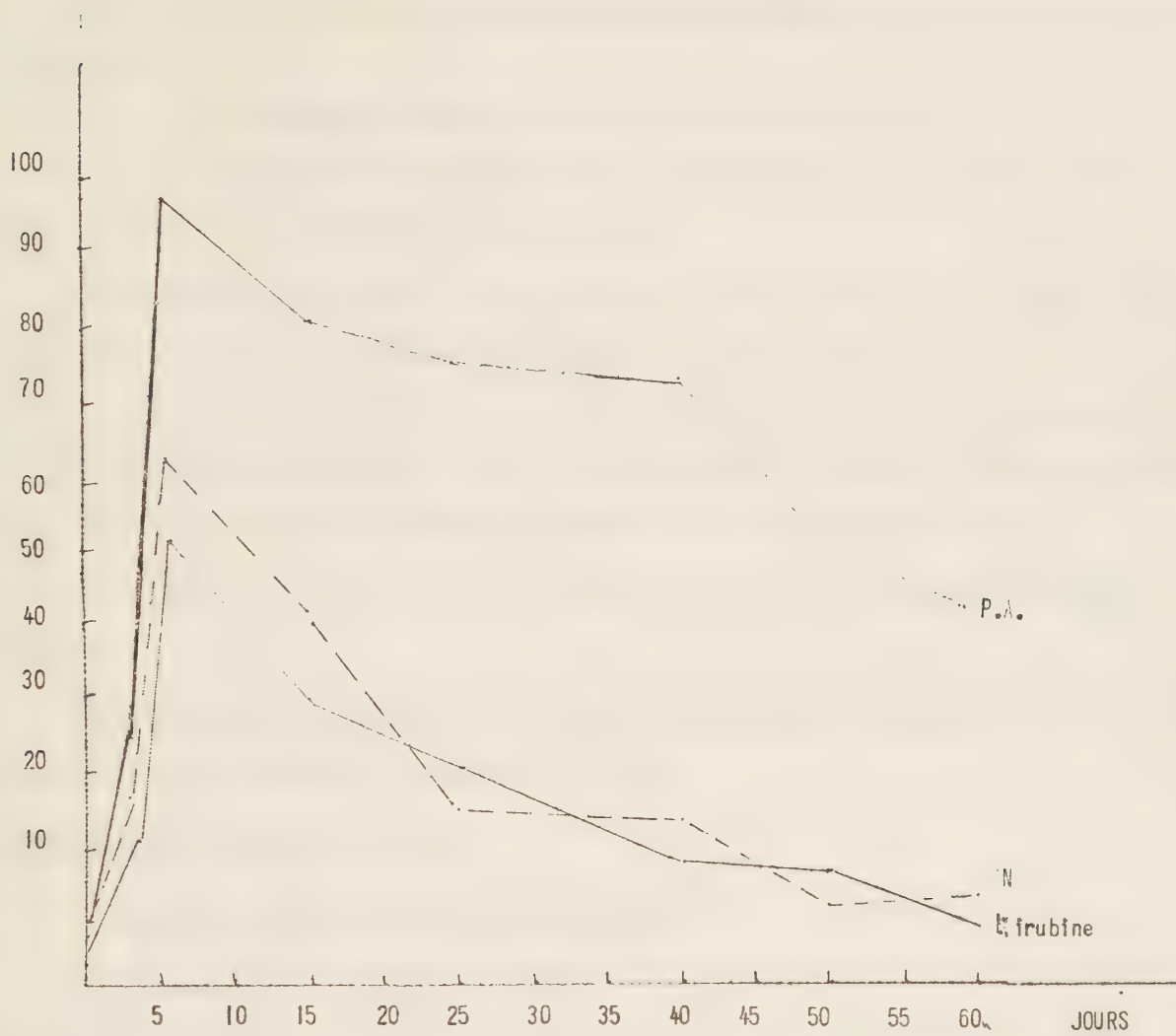


FIGURE 1

Chien - ligature - section du cholédoque (moyennes sur 15 animaux)

- ETUDE CHEZ LE RAT

Une ligature des voies biliaires sous-hépatiques a été réalisée chez 55 animaux :

- . 30 ligatures totales avec section du cholédoque,
- . 25 ligatures partielles des voies biliaires intéressant les deux-tiers environ des canaux sous hépatiques.

Chez le rat le taux des P.A. sériques varie en fonction du régime alimentaire (15) : plus le régime est riche en graisse, plus le taux des P.A. est élevé; il est au plus bas au cours du jeûne. Cette influence du régime rend très difficile l'interprétation des P.A., l'intervention sur les voies biliaires entraînant constamment une restriction alimentaire de 24 à 48 heures.

Par contre, le taux de la 5'N sérique est, chez le rat, indépendante du régime.

Les chiffres obtenus chez 52 rats normaux sont inférieurs à 12 U.I. La moyenne est à 6,7 U.I. la médiane à 6 U.I.

- RESULTATS (figures II et III)

- Ligature-section totale du cholédoque :

Chez tous les animaux on obtient une montée franche et rapide des 5'N alors que la courbe des P.A. varie essentiellement en fonction du régime. Les P.A. peuvent même baisser du fait du jeûne si l'animal recevait, au moment de l'expérience un régime riche en graisses. L'élévation de la 5'N sérique est nette dès la fin de la première heure suivant l'intervention.

Ainsi le dosage de la 5'N sérique paraît de loin le meilleur test enzymatique chez le rat en cholestase. Les dosages pratiqués dans les premières heures montrent que la montée de la 5'N est extrêmement rapide, au moins aussi grande que celle de la bilirubinémie.

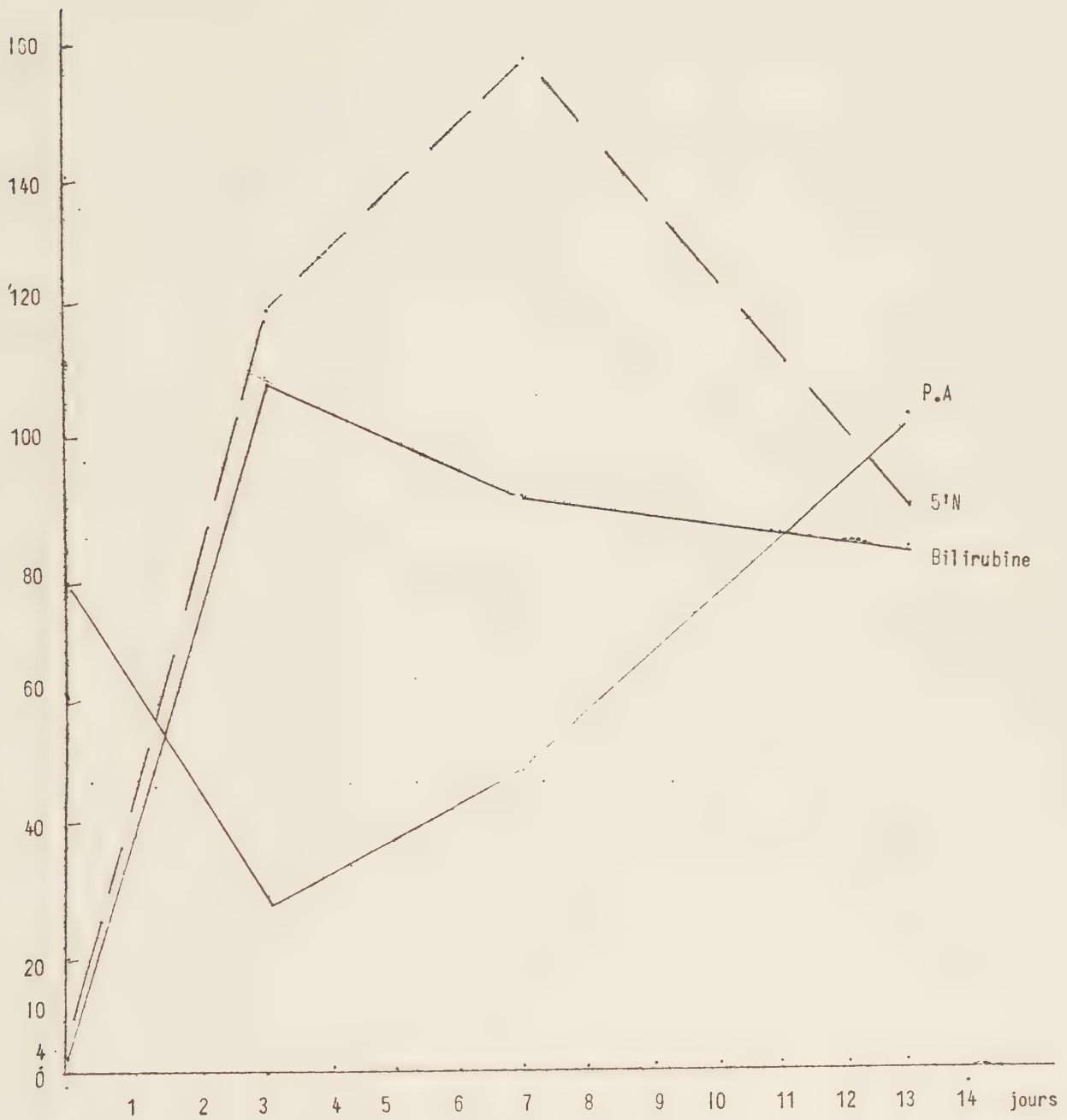
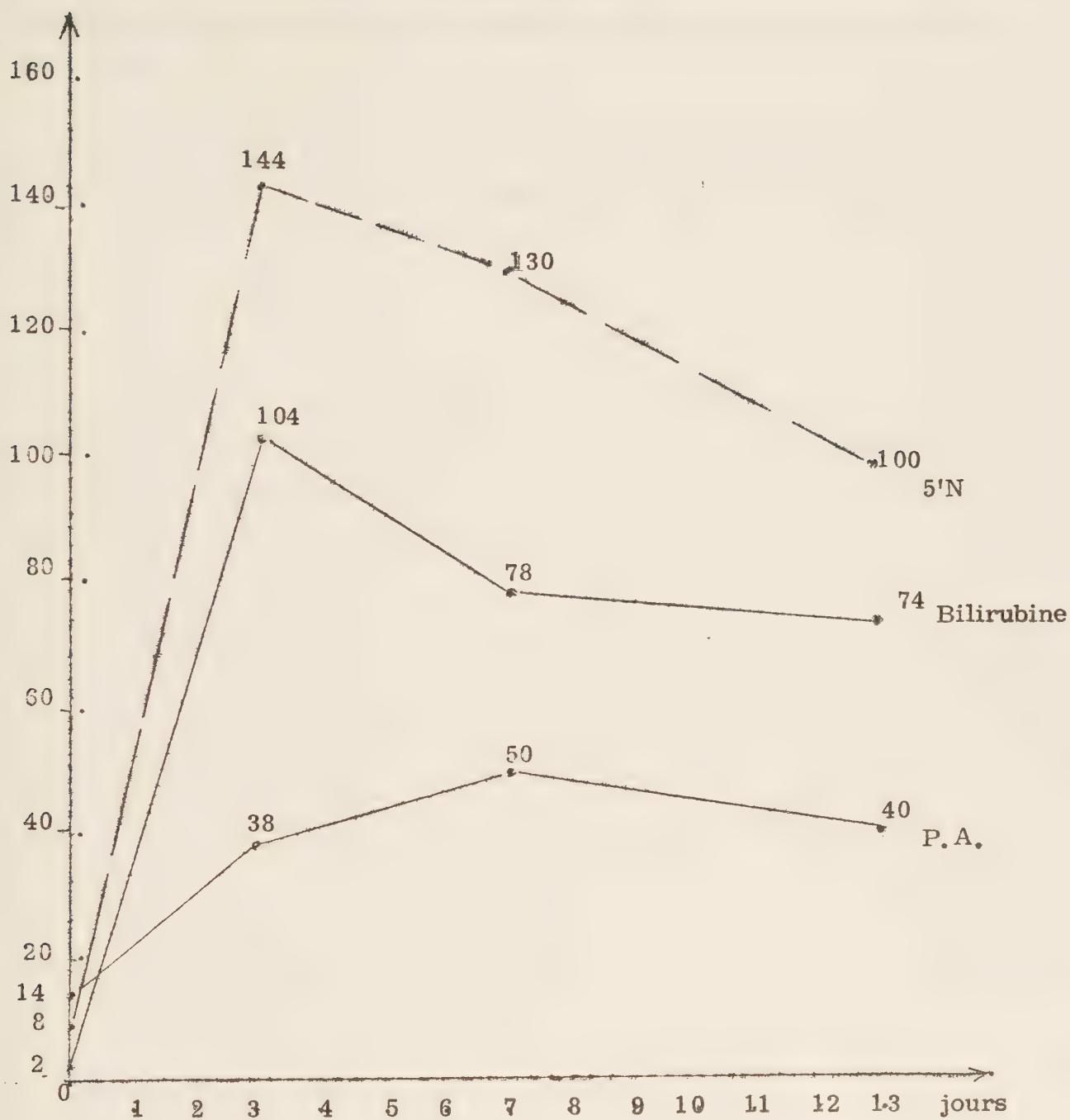


FIGURE 2

Rat Wistar : régime $S_{45} H_1$ contenant 45 % de lipides
 ligature totale du cholédoque.



Rat Wistar. Régime S_3N_1 contenant 3 % - Ligature
totale du cholédoque

FIGURE 3

- Ligature partielle des voies biliaires :

Les résultats sont très comparables à ceux des ligatures totales. Ici encore la 5'N s'avère un test très sensible et très précoce de la cholestase chez le rat.

ooo

- I I -

VARIATIONS DE LA 5'NUCLEOTIDASE ET DES PHOSPHATASES ALCALINES
SÉRIQUES AU COURS DE LA CHOLESTASE PROVOQUEE PAR
L'A.N.I.T. CHEZ LE RAT.

Administré par voie digestive à la dose de 10 mg pour 100 g de poids, l'alpha-naphtyl-isothiocyanate (A.N.I.T.) provoque une cholestase intra-hépatique transitoire durant six à neuf jours. Ce procédé expérimental évite le choc opératoire et la période de jeune post-opératoire qui influe sur les P.A. sériques.

L'expérimentation a porté sur 25 rats Wistar recevant un régime pauvre en graisses (régime S₃N₁ contenant 3 % de lipides). On observe une montée franche des taux des deux enzymes (figure IV). La 5'N s'élève plus nettement et surtout plus précocement que les P.A. Les chiffres obtenus sont équivalents à ceux qui avaient été observés après ligature du cholédoque.

oOo

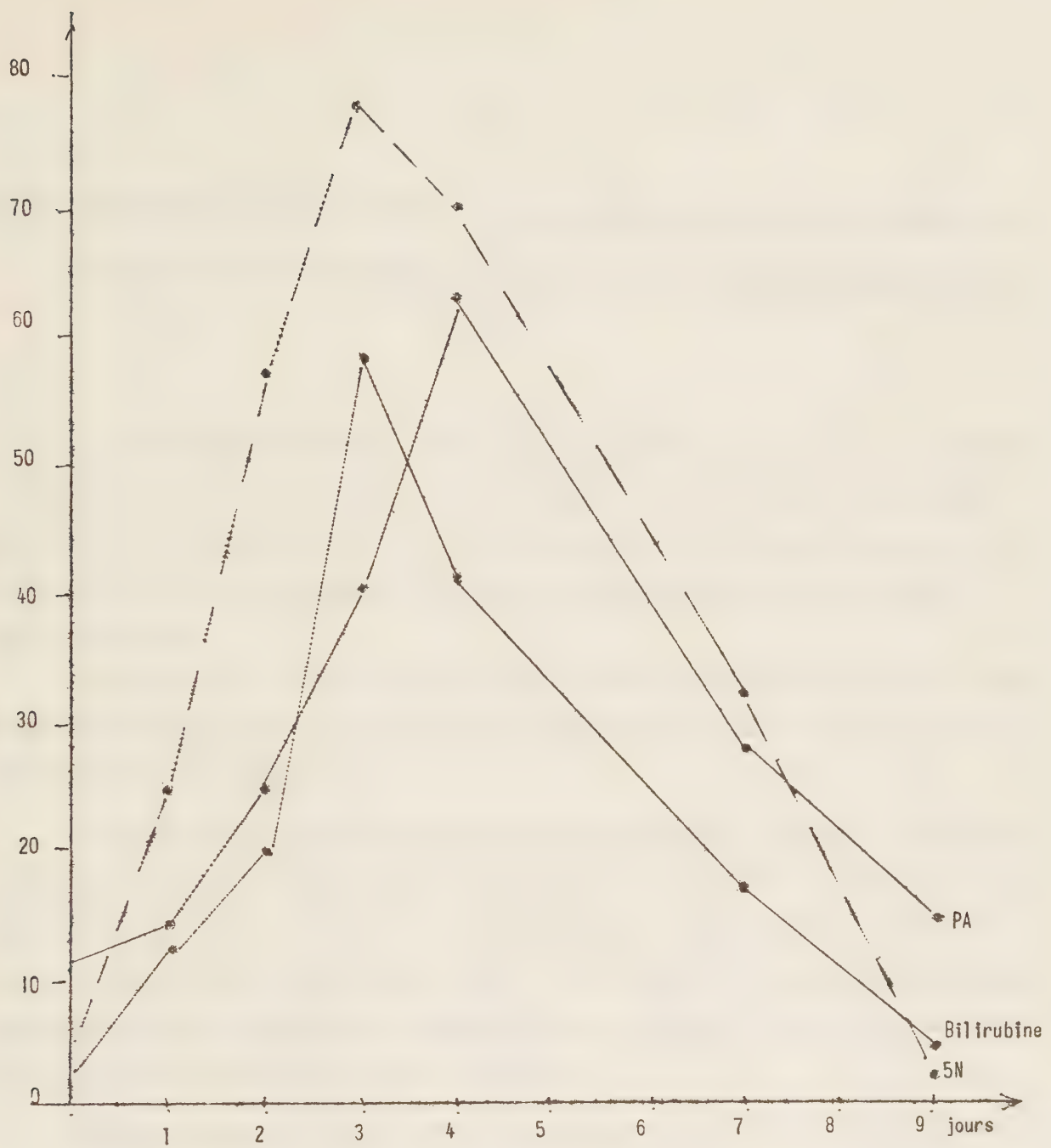


Fig. IV - Rat Wistar : régime S_3N_1 contenant 3 % de lipides
action de 1-ANIT (10 mg/100 g) (moyenne sur 25 animaux)

- I I I -

VARIATIONS DE LA 5'N ET DES P.A. SÉRIQUES AU COURS DE L'INTOXI-
CATION PAR LE TAUROLITHOCHOLATE DE SODIUM CHEZ LE RAT.

Le taurolichocholate de sodium est un sel biliaire secondaire. JAVITT (18)(25) a montré que l'ingestion ou l'injection de ce sel biliaire provoquait chez le rat et chez le hamster une diminution de la cholérase, une élévation de la bilirubinémie conjuguée, et des signes histologiques de cholestase intra hépatique :

- 13 rats Wistar ont reçu une injection intra-veineuse lente de 0,1 g/kg de taurolichocholate de sodium mis en suspension suivant la technique énoncée par JAVITT (13) (figure V).

A ces doses, plus faibles que celles utilisées par JAVITT, la bilirubinémie reste pratiquement inchangée. Par contre le taux de la 5'N s'élève nettement et atteint 4 fois son taux de départ 6 heures après l'injection. Il est vraisemblable que la dose injectée a été trop faible pour provoquer une hyperbilirubinémie mais néanmoins suffisante pour provoquer une cholestase à minima objectivée par une élévation de la 5'N.

Chez le hamster, JAVITT (25) a aussi obtenu une élévation prépondérante de la 5'N.

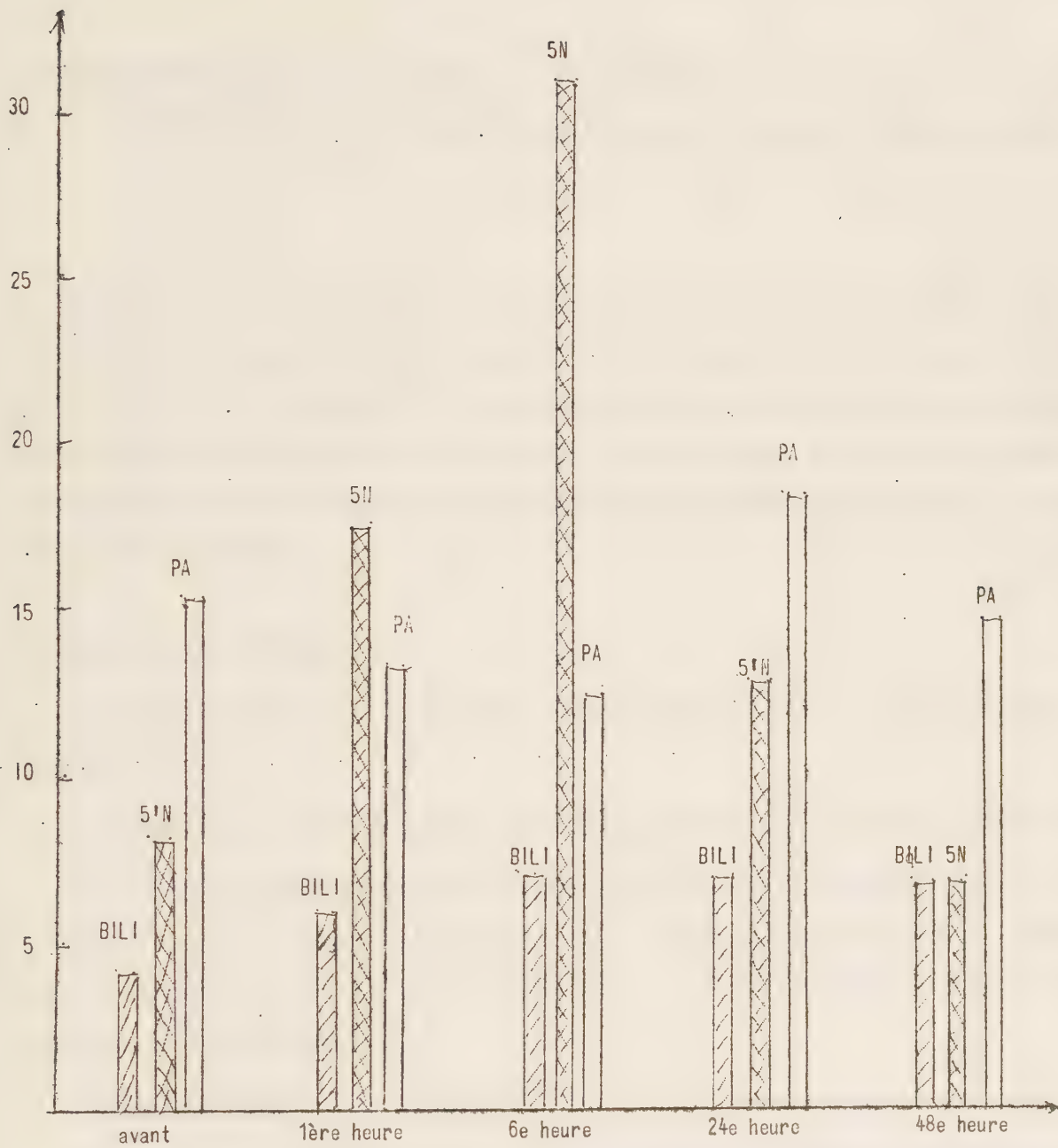


FIG. V - Rat Wistar : régime S_3N_1 contenant 3% de lipides
Action du Taurolithocholate de sodium (moyenne sur 13 animaux)

- I V -

VARIATIONS DE LA 5'N ET DES P.A. SÉRIQUES AU COURS DE L'INTOXICATION PAR LE TETRACHLORURE DE CARBONE CHEZ LE RAT.

17 rats Wistar ont reçu une injection sous-cutanée de 3 ml/kg de tétrachlorure de carbone. La bilirubinémie, les transaminases sériques (S.G.O.T. et S.G.P.T.) la 5'N et les P.A. sériques ont été dosés tous les jours pendant 4 jours après l'administration du toxique. Les animaux recevaient, comme précédemment un régime alimentaire pauvre en graisse (régime S₃N₁ contenant 3 % de lipides).

- RESULTATS (figure VI)

L'élévation des P.A. est nette, dès la 24e heure et persiste plus de cinq jours.

L'élévation de la 5'N sérique est très discrète et très brève (24 heures).

La cytolyse hépatique prédominante induite par le tétrachlorure de carbone et dont témoigne l'élévation importante des transaminases du sérum, semble donc n'entraîner qu'une élévation négligeable de la 5'N sérique alors que celle des P.A. est très franche.

DIXON et PURDOM (5) rapportent des faits semblables chez le lapin.

VILLELA et ASSIS (31) par contre ont obtenu des résultats différents : après une dose unique sous cutanée, de 3 ml/kg de tétrachlorure de carbone, ils observent une élévation très nette de la 5'N sérique, atteignant 6 à 7 fois la normale, dès la 24e heure, puis une décroissance et un retour aux chiffres

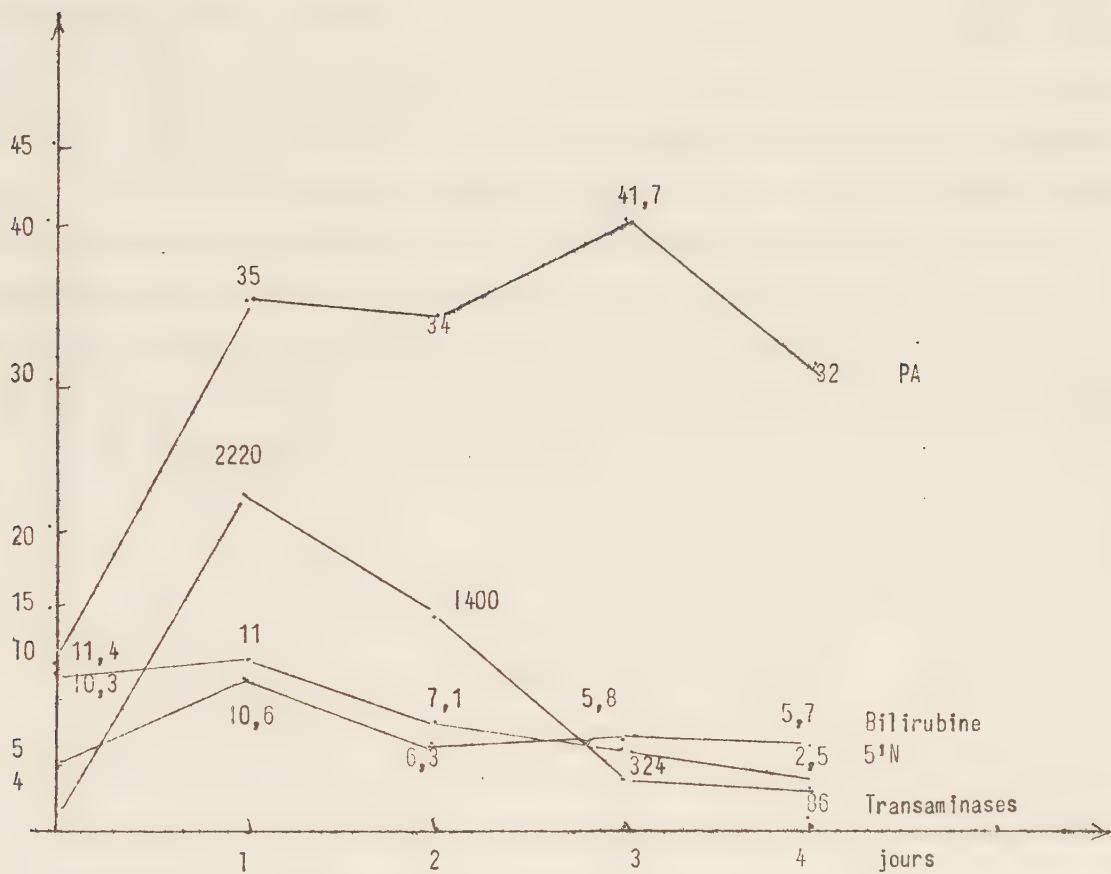


Fig. VI: Rat Wistar : régime S_3N_1 contenant 3% de lipides
Action du tétrachlorure de carbone (moyenne sur 17 animaux)

normaux de départ au 5e jour. Il en est de même pour les P.A. Des injections répétées entraînent des ascensions successives des taux des deux enzymes et un retour plus tardif à la normale.

- CONCLUSIONS

L'expérimentation animale permet ainsi de penser que l'élévation de la 5'N sérique peut constituer un test de cholestase. La 5'N sérique s'élève de façon très marquée après ligature du cholédoque chez le chien et chez le rat, et au cours des cholestases intra-hépatiques induites chez le rat par l'A.N.I.T. et par le tauroolithocholate. Chez le rat, la 5'N sérique a l'avantage de ne pas être influencée par les éventuelles variations qualitatives et quantitatives du régime alimentaire, contrairement aux P.A. Enfin il est intéressant de noter que dans l'intoxication par le tétrachlorure de carbone, qui réalise essentiellement une cytolyse hépatique, la 5'N est peu modifiée alors que les P.A. augmentent nettement.

- III -

ETUDE CLINIQUE

- I -

MATERIEL ET METHODES

Nous avons effectué 356 dosages de 5 nucléotidase et de phosphatases alcalines sériques chez 302 sujets.

Les P.A. ont été dosées selon la méthode de King-Armstrong.

La 5'N a été dosée selon la méthode de King, comme dans la partie expérimentale de ce travail.

Nous avons étudié : (tableau I)

1 - Les valeurs normales de la 5'N sérique en la dosant chez 86 sujets adultes témoins,

2 - Les variations de la 5'N sérique au cours :

- . des affections osseuses,
- . des affections hépato-biliaires :
 - ictère par obstacle sous hépatique,
 - cholestase intra hépatique, et cancers secondaires du foie,
 - cirrhose et cancer primitif du foie sur cirrhose,
 - hépatite virale,
 - autres affections hépatiques.

Nous avons cherché à préciser la valeur diagnostique du dosage de la 5'N sérique comparativement à celle des P.A. non spécifiques.

Nous avons apprécié les variations du taux de 5'N par rapport à d'autres données biologiques, tels les chiffres de la cholémie et des transaminases afin de pouvoir mieux les interpréter.

TABLEAU N°1

- SUJETS TEMOINS :	86
- AFFECTIONS OSSEUSES :	19
- Maladie de PAGET :	9
- Cancer secondaire des os :	5
- Cancer secondaire des os et du foie :	5
- AFFECTIONS HEPATOBILIAIRES :	197
- Ictère par cholestase sous hépatique :	19
- Lithiase du cholédoque : 4	
- Cancer du pancréas : 6	
- Cancer des voies biliaires : 6	
- Pancréatite chronique : 1	
- Autres étiologie : 2	
- Cholestase intra hépatique :	6
- Hépatite cholestatique virale : 2	
- Hépatite au largactil : 1	
- Cirrhose biliaire primitive : 3	
- Cancer secondaire du foie :	20
- sans métastases osseuses : 15	
- avec métastases osseuses : 5	
- Cirrhoses :	77
- Alcooliques : 64	
- non alcooliques : 5	
- associée à une autre hépatopathie : 8	
- Cancer primitif du foie sur cirrhose :	9
- Hépatite aiguë virale :	24
- Hépatite alcoolique :	11
- Foie cardiaque :	13
Hémochromatose familiale :	2
- Leptospirose :	1
- Granulomatose hépatique :	1
- Autres affections :	14

- I I -

ANALYSE DES RESULTATS

I - SUJETS NORMAUX

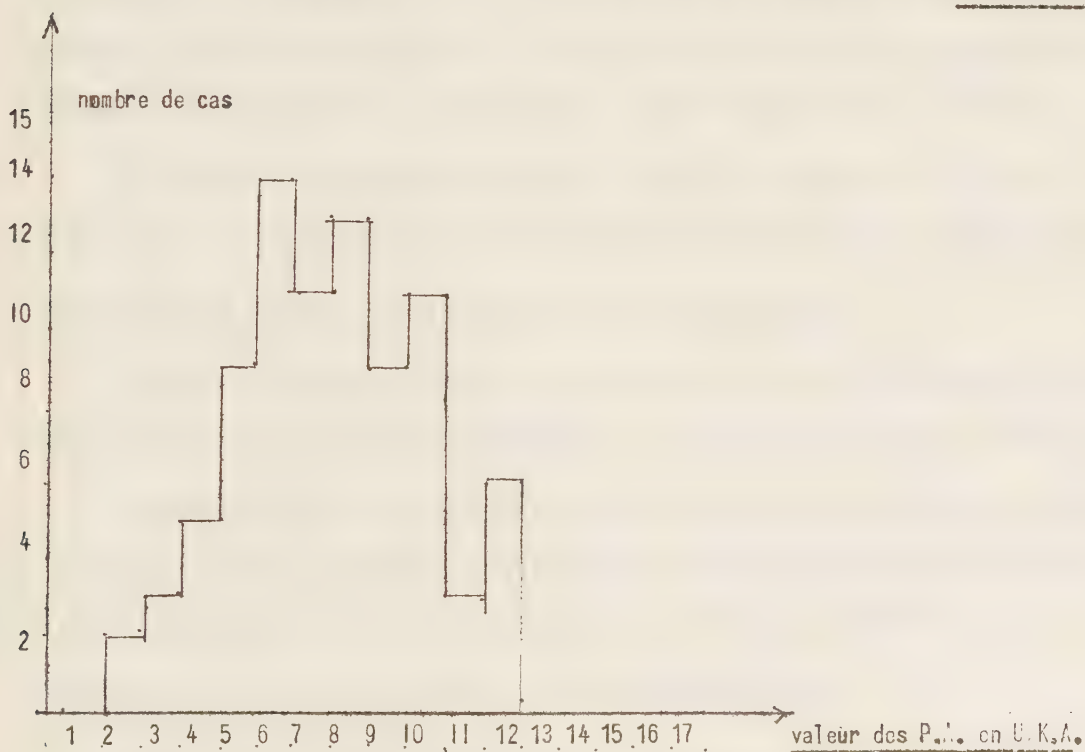
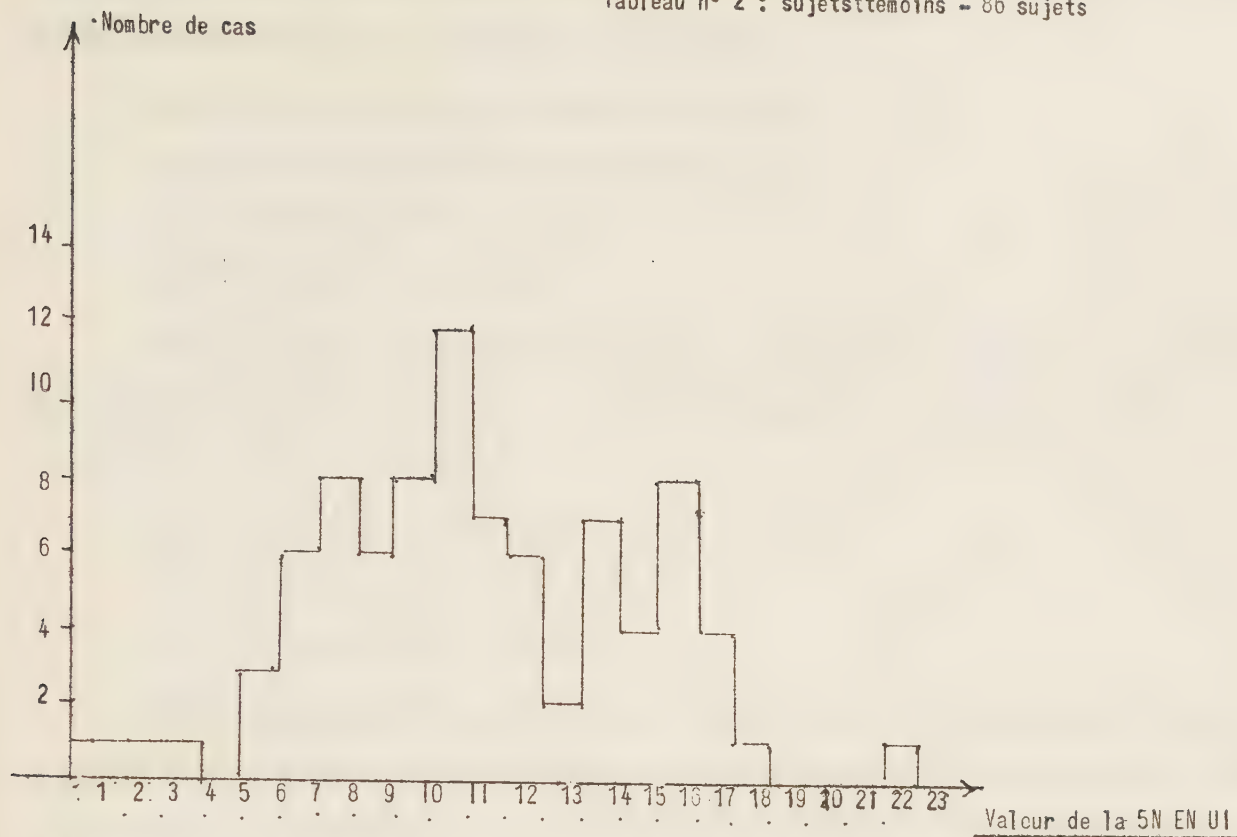
Les dosages de la 5'N et des P.A. ont été effectués chez 86 sujets adultes indemnes de toute affection hépatique ou osseuse (à l'exclusion des quatre cas d'arthrose dégénérative banale). En plus des données de l'examen clinique nous avons dans la sélection des témoins éliminé les sujets ayant une bilirubinémie supérieure à 12 mg/l ou une épreuve à la brome-sulfonephtaléine pathologique, avec retention sanguine supérieure à 5 % à la 45e minute.

Pour la méthode de dosage de la 5'N de King, exposée dans "Microanalysis in Medical Biochemistry" 1964 (19) la limite supérieure de la normale est de 17 U.I. Tous nos dosages sont compris entre 1 U.I. et 17 U.I. sauf deux cas : l'un concerne un sujet hospitalisé pour crise comitiale, l'autre chez un sujet atteint de chorée de Huntington : leurs taux de 5'N étaient respectivement à 22 et 18 U.I., tandis que les P.A. étaient normales. Nous n'avons pu apporter d'explication à l'élévation des 5'N chez ces deux sujets. Il faut cependant noter le faible écart de ces deux résultats avec la limite supérieure de la normale.

Les chiffres obtenus chez ces 86 sujets témoins ont été rassemblés dans le tableau n° II.

Il faut remarquer que les valeurs de 5'N sérique de ces témoins ne se répartissent pas suivant la courbe de Gauss : ce phénomène s'explique sans

Tableau n° 2 : sujets témoins - 86 sujets



doute par le trop petit nombre de nos cas (86) en regard à l'importance de la dispersion des valeurs normales (1 à 17 U.I.).

Pour les 5.N. : chez les sujets normaux :

- le chiffre le plus représenté est 10 U.I.
- la moyenne est de 10,7 U.I.
- la médiane est à 12 U.I.

Pour les P.A. correspondantes chez ces sujets témoins, conformément à la méthode de King-Armstrong, tous les dosages sont dans les limites de la normale, entre 1 et 13 U.K.A.

- le chiffre le plus représenté est 6 K.U.A.
- la moyenne est de 7,6 U.K.A.
- la médiane est à 7 U.K.A.

Il faut signaler qu'au cours du dépouillement des résultats des sujets considérés a priori comme normaux, cinq cas de 5'N élevées ont été décelé. Une étude plus approfondie des dossiers et des examens biologiques nous a permis, chez ces cinq sujets, de suspecter une affection hépatique. Ceci nous semble témoigner de la sensibilité et de la fidélité de ce dosage.

Parmi les 86 sujets témoins, seuls deux sujets avaient une 5'N supérieure à 17 U.I. ce qui représente 2,3 % de l'ensemble des sujets normaux.

- Influence de l'âge sur la valeur de la 5'N sérique :

Tous les sujets examinés dans notre travail sont adultes. Parmi eux nous n'avons trouvé aucune variation en fonction de l'âge : Tableau III.

Quelques auteurs ont étudié la 5'N chez l'enfant (16) (35). Les valeurs normales qu'ils ont rapportées sont les mêmes que celles de l'adulte. Nous reviendrons sur l'intérêt du dosage de la 5'N chez l'enfant.

- Influence du sexe sur la valeur de la 5'N sérique :

Nous avons étudié les taux des enzymes sériques de 86 sujets témoins en les groupant par sexe, et dans chaque sexe, selon l'âge afin de faire

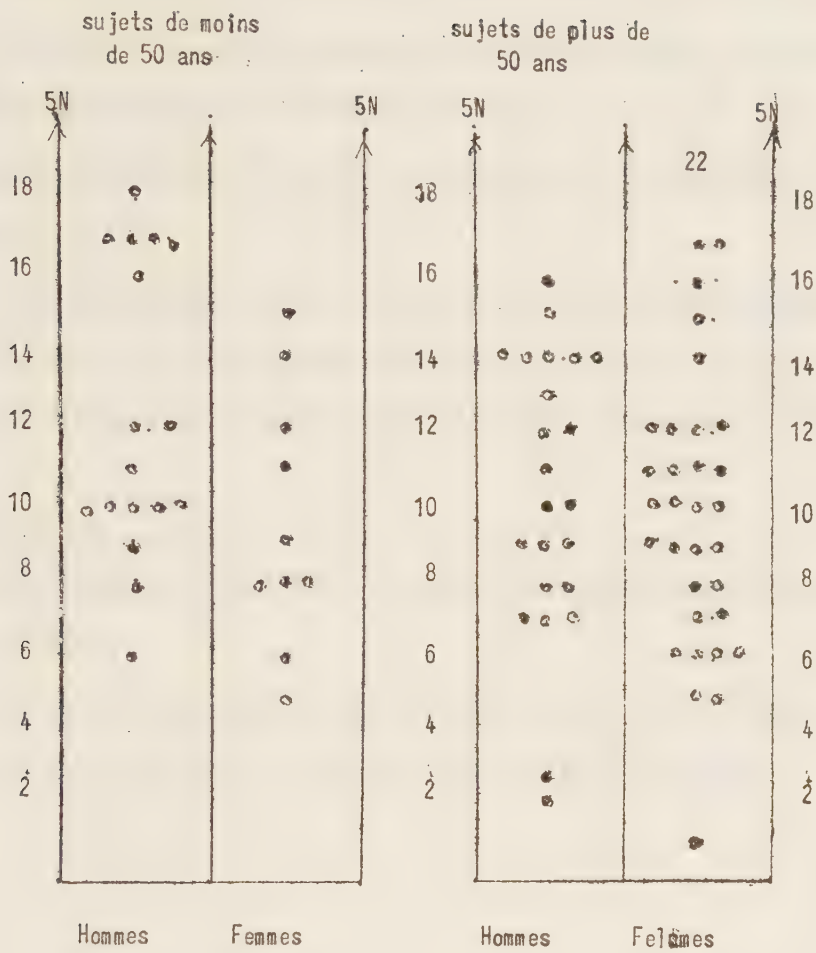


Tableau n° 3 -

Cas témoins : groupement par âge et sexe

5N non modifiée par âge et sexe

apparaître une éventuelle variation liée au sexe (voir tableau n° III). Nous n'avons trouvé aucune variation en fonction du sexe.

- Constance du taux de la 5'N sérique chez un même individu :

Trois sujets témoins ont subi plusieurs dosages, de semaine en semaine; les valeurs extrêmes ont été respectivement 11 - 12,6 8 - 14 6,3 - 6,5

YOUNG (35) relève la même constance du dosage dans le temps pour un même sujet.

Ces trois malades subissaient une cure d'amaigrissement : nous pouvons signaler l'absence de modifications de la 5'N sérique au cours de la diète totale. Il en a été de même dans ces trois cas pour les P.A. sériques.

- CONCLUSION

La méthode de King nous a paru satisfaisante par la concordance des résultats obtenus.

Le chiffre normal de la 5'N sérique est compris entre 1 et 17 U.I. dans 97,7 % des cas et ne varie pas avec l'âge et le sexe.

2 - LES AFFECTIONS OSSEUSES (Tableau IV)

Nous avons regroupés 19 malades atteints d'affection osseuse :

- 9 cas de maladie de Paget,
- 5 cas de métastases osseuses sans métastases hépatiques connues.
- 5 cas de métastases osseuses et hépatiques.

Nous avons éliminé de ce chapitre les affections osseuses qui ne comportent pas habituellement d'élévation des phosphatases alcalines, telles arthroses, ostéoporose sénile, etc....

Les résultats de ces dosages sont donnés au tableau V.

Les 9 cas de maladie de Paget ont des 5'N normales alors que les P.A. sont limités dans un cas (13 U.I.) normales dans un cas, nettement élevées dans 7 cas.

Sur les 5 cas de métastases osseuses cliniquement isolées :

- 3 cas ont des 5'N normales avec des P.A. normales ou limités ,
- 1 cas a une 5'N élevée (31 U.I.) pour des P.A. normales (ce malade recevait une chimiothérapie anti cancéreuse).

- 1 cas où les deux enzymes étaient élevées : ce malade a eu une scintigraphie hépatique qui n'a montré aucune image lacunaire.

- dans les 5 cas de métastases osseuses et hépatiques, 5'N et P.A. sont élevées.

Ces résultats permettent de penser que le taux de la 5'N sérique n'est pas influencé par un processus osseux ostéogénique :

- les résultats obtenus dans la maladie de Paget plaident en ce sens.
- dans les deux observations de métastases osseuses avec 5'N élevée, une métastase hépatique ne peut pas être formellement éliminée en l'absence d'une vérification anatomique.

TABLEAU IV

- AFFECTIONS OSSEUSES -

N°	Sexe-Age		5 N	P A
101	M-40	Maladie de Paget	4	32 Bod.
102	M-80	Maladie de Paget	7	27
103	M-70	Maladie de Paget : cholémie: 12mg/l - BSP : 6 % Autopsie : foie N1 :	17	44
104	F-76	Maladie de Paget	8	14 Bod
105	F-90	Maladie de Paget	10	60
106	M-75	Maladie de Paget	14	84
107	M-84	Maladie de Paget	6	100
108	F-76	Maladie de Paget	10	13
109	F-75	Maladie de Paget	10	9

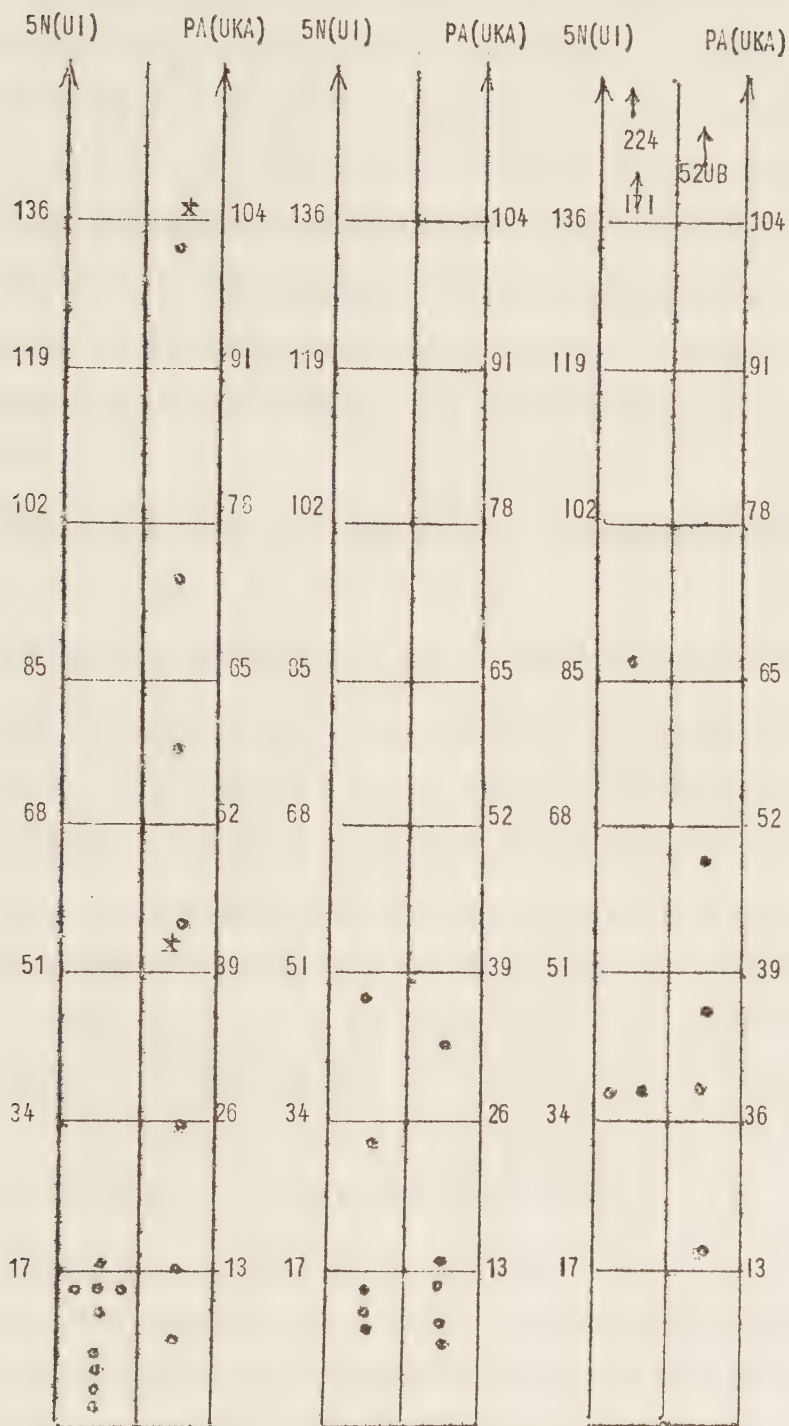
- METASTASES OSSEUSES SANS METASTASES HEPATIQUES

110	F-55	Métastases osseuses multiples-foie cliniquement N1 K1	15	14
111	F-55	Métastases osseuses multiples - K. du sein	14	16
112	F-57	Métastases iliaques. K. du sein. Endoxan. Methotrexate Velbé	31	10
113	F-75	Métastases osseuses multiples. K. du sein. Scinti- graphie hépatique N1e	49	33
116	F-48	Métastases osseuses multiples . K. du sein :	10	9

- METASTASES OSSEUSES AVEC METASTASES HEPATIQUES

146	F-48	Métastases osseuses.Paraplégie.Métastases hépatiques Autopsie	38	17
147	F-65	Méta. osseuses. K. vésicule. Métastases hépatiques Autopsie	224	52 Bod
156	M-67	Méta. osseuses. K. gastrique. Méta. hépatiques. Autop.	171	50
157	F-76	Méta. Osseuses. K. Sein. Méta. hépatiques. Autopsie	38	29
158	F-74	Méta. Osseuses. K. Sein. Méta. hépatiques. Autopsie	90	35

TABLEAU 5

AFFECTIONS OSSEUSES

x Unités Bodanski transcrites
environ à leur niveau en
unités King Armstrong

- tous les cas de métastases hépatiques reconnues ont des 5'N élevée.

WACHSTEIN et SIGISMONDI (33) étudiant 13 malades atteints d'affections osseuses avec P.A. élevées trouvent 9 cas de 5N dans les limites de la normale, et 4 cas de 5 N discrètement élevées, et concluent que la constatation de P.A. élevées avec 5'N normales ou peu modifiées indique plus probablement une affection osseuse qu'une affection hépatique.

DIXON et PURDOM (5) sur 16 malades présentant des affections osseuses diverses (ostéoporose, sarcome, goutte, syndrome d'Albright, Paget, rachitisme) ne trouvent aucune augmentation des 5'N, quelque soit le taux des P.A.

ESCHAR et coll. (7) chez 25 malades notent 6 cas de 5'N élevée modérément.

De son côté YOUNG (35) sur 11 cas n'a aucune élévation de la 5'N.

KOWLESSAR et coll. (20) colligeant 21 cas de métastases osseuses sans atteinte hépatique et 8 cas de métastases osseuses et hépatiques ne découvrent d'élévation de la 5 N que dans les 8 derniers cas.

HILL et SAMMONS (16) sur une grande série de 1500 dosages réalisés avec une méthode automatique notent 51 cas avec élévation des P.A. sériques sans élévation de la 5 N. Sur ces 51 cas, 36 soit 70 % correspondent à une affection osseuse. Parmi les 15 cas restants sans affection osseuse décelable, 9 concernent des enfants chez qui l'élévation des P.A. en rapport avec la croissance, est de constatation banale.

FRANKEL et VAN TRIET (10) chez 61 malades ayant des métastases osseuses et hépatiques trouvent une augmentation des deux enzymes dans tous les cas alors que chez 46 malades indemnes d'affection hépatique et porteurs de métastases osseuses, les P.A. sont augmentées, et la 5 N toujours normale.

- CONCLUSIONS

- Conformément aux résultats de tous ces auteurs, on peut conclure à l'intérêt du dosage de la 5'N pour l'exploration hépatique d'un malade atteint d'une affection osseuse capable d'entraîner une élévation des phosphatases alcalines, telle en particulier la maladie de Paget.

- La constatation chez un malade d'un taux de 5'N sérique normale contrastant avec des P.A. augmentées évoque fortement l'existence d'une maladie osseuse.

- Enfin le dosage de la 5'N sérique peut présenter un intérêt tout particulier lors de la recherche d'un cancer secondaire du foie alors que des métastases osseuses ont été reconnues ou peuvent être suspectées.

- Non influencé par la croissance osseuse, le taux de la 5'N sérique peut représenter chez l'enfant un test de cholestase d'interprétation plus facile que celui des P.A. On sait en effet que le chiffre des P.A. chez l'enfant est plus élevé que chez l'adulte, pouvant atteindre trois fois cette valeur (6) (35). Ainsi HILL et SAMMONS (16) chez des enfants atteints d'hépatite virale trouvent une moyenne de P.A. sérique de 23 K.K./100 ml qui n'est pas très différente de la valeur moyenne établie chez des enfants normaux de même âge (21 K.K./100 ml).

Par contre dans la même série d'hépatites la valeur moyenne de la 5'N sérique était de 43 U.I. contre 5 U.I. chez les enfants normaux.

HILL et SAMMONS soulignent l'intérêt du dosage de la 5'N du sérum chez l'enfant lors de la surveillance d'un traitement comportant un risque hépatique.

3 - CHOLESTASES PAR OBSTACLE SOUS HEPATIQUE (Tableau VI)

Dans ce chapitre nous avons groupé 19 malades ainsi répartis :

- 4 cas de lithiase du cholédoque dont le diagnostic a été confirmé chirurgicalement ou par l'examen radiologique des voies biliaires après déjaunissement.

- 6 cas de cancer du pancréas avec sténose cholédocienne : deux de ces malades sont porteurs de métastases hépatiques. Le diagnostic a été chirurgical (4 cas) ou laparoscopique (2 cas).

- 6 cas de cancer des voies biliaires avec atteinte de la voir biliaire principale. Le diagnostic a été confirmé par autopsie (3 cas) ou intervention chirurgicale (2 cas). Un cas de cancer du hile hépatique a été diagnostiqué en laparoscopie devant un foie vert cholestatique associé à une vésicule flasque.

- 1 cas de pancréatite chronique avec dilatation cholédocienne à la cholangiographie.

- 1 cas d'ictère retentionnel par périviscérite secondaire à un ulcus du bulbe duodéal chez un sujet soumis à une corticothérapie pour rectocolite hémorragique. Le diagnostic a été vérifié chirurgicalement. La ponction biopsie hépatique confirmait ce diagnostic d'ictère par obstacle sous hépatique.

- 1 cas de cholestase par obstacle sous hépatique très probable mais pour lequel les explorations n'ont pu être poursuivies (bilirubine sanguine : 34 mg/l, cholestérolémie : 1,42 g/l; BSP : 39 % à la 45e minute. P2 horizontale, transaminases, prothrombine sont normales. Laparoscopie : foie vert de cholestase, grosse vésicule tendue).

14 de ces malades sont ictériques : 5 ont une cholémie inférieure à 50 mg/l. Chez 6 d'entre eux plusieurs dosages de 5'N et de P.A. ont été effectués au cours de l'évolution.

TABLEAU VI

CHOLESTASES SOUS HEPATIQUES

n°	Sexe, Age		Diagnostic	Cholémie	5 N	P.A.
119	F.46	Calcul du cholédoque	Chir	45	42	8
120	F.74	Calcul du cholédoque Période de déjaunissement	radio	51	22	17
121	F.77	Calcul du cholédoque	radio	110	33	36
135	F.84	Calcul du cholédoque	radio	ictère	66	36
123	M.72	Cancer du pancréas	laparo	ictère	105	43
124	M.47	Cancer du pancréas Choiédoduodénostomie	chir	450	229	38 UB
					12	9,4 UB
					13	5 UB
		Nouvel ictère 10 m. plus tard		112	68	90
		Chimiothérapie, déjaunissement		24	182	149
125	F.65	Cancer du pancréas	chir	376	295	124
126	M.48	Cancer du pancréas	chir	ictère	75	46
128	M.63	Cancer du pancréas et métat. hépat.	laparo	236	78	36
129	M.61	Cancer du pancréas et métast. hépat.	chir	188	38	17
130	M.75	Cancer du Hile, extension hépatique	VER	14	111	31
131	F.65	Cancer du Hile. Extension hépatique	chir	605	168	80
				250	186	105
				285	156	114
132	F.64	Cancer de la vésicule Extention hépatique	VER	90	64	24
133	F.72	Cancer des voies biliaires Métastases hépatiques	VER	465	167	51
137	F.40	Cancer du Hile	laparo	295	74	41
				250	150	81
138	F.77	Cancer de la vésicule. Ext. du hile	chir	122	37	35
134	F.72	Ulcus bulb. engainant la voie biliaire après intervention	chir	34	150	48
				9	48	29
					11	16
136	F.58	Pancréatite chron. cholédoque dilaté épreuve de cholium-morphine av. 20 UI ap. 17 UI	radio	22	24	15
139	M.66	Cholestase sous hep. très probable Pente P2 de BSP horizontale	laparo	34	32	47

- RESULTATS : (Tableau VII)

- Tous ces malades ont un taux de 5'N sérique élevé de 22 à 295 U.I.

La moyenne est de 102 U.I.

- 18 dosages de P.A. sériques sont élevés, de 16 à 149 U.KA.

Seul un cas de lithiase du cholédoque prouvée chirurgicalement, avec une cholémie à 45 mg/l a des P.A. sériques normales (8.U.K.A.) alors que la 5 N sérique est nettement élevée (42 U.I.) (cas n°119).

- la valeur moyenne des P.A. sériques est de 41 U.K.A.

- Etude des corrélations entre 5 N et P.A. sériques : (Tableau VIII)

Le graphique établi en portant, pour chaque malade, la valeur de la 5 N en abscisse et celle des P.A. en ordonnée montre une certaine corrélation entre les résultats des deux activités enzymatiques du sérum. On voit aussi que dans l'ensemble l'élévation de la 5 N sérique est plus marquée que celle des P.A.

- Etude des corrélation entre le taux de la 5 N sérique et celui de la cholémie : (Tableau VII)

Il nous semble exister un rapport grossier entre l'intensité de l'ictère et l'élévation de la 5'N sérique : sur la courbe les 5'N les plus élevées correspondent dans l'ensemble aux bilirubinémies les plus hautes si on excepte deux à trois points aberrants.

- Deux malades (cas n° 124 et 134) ont été suivis après intervention chirurgicale levant la cholestase. La 5'N et la bilirubinémie se sont abaissées parallèlement. Il faut signaler que chez un de ces malades la 5'N est revenue à la normale avant les P.A. Cette remarque a déjà été formulée par YOUNG (35).

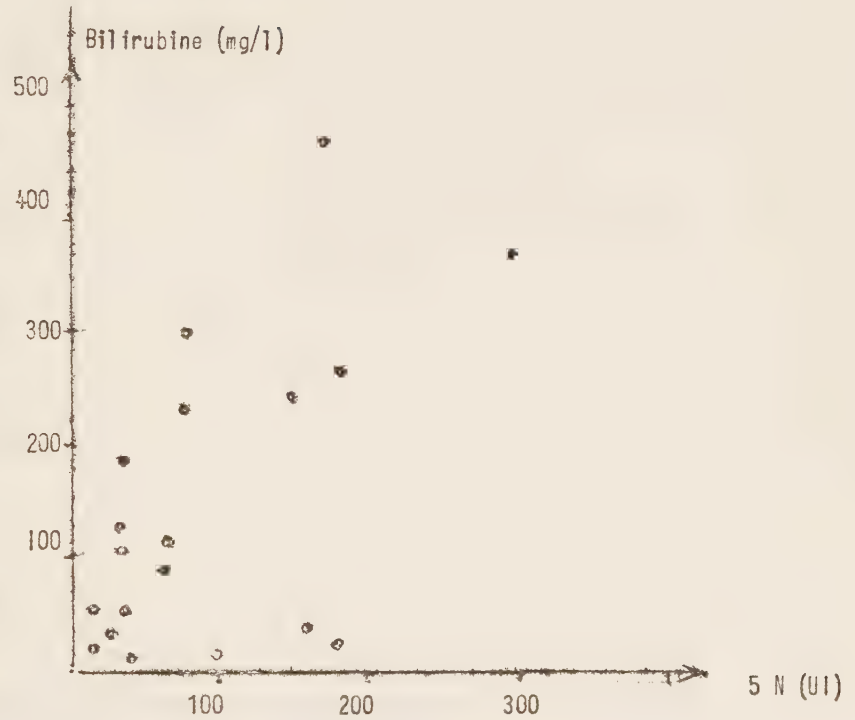
Le taux sérique de la 5 N est augmenté dans les cholestases sous hépatiques, et cette augmentation atteint des taux très élevés. Le dosage de la

SN (UI)

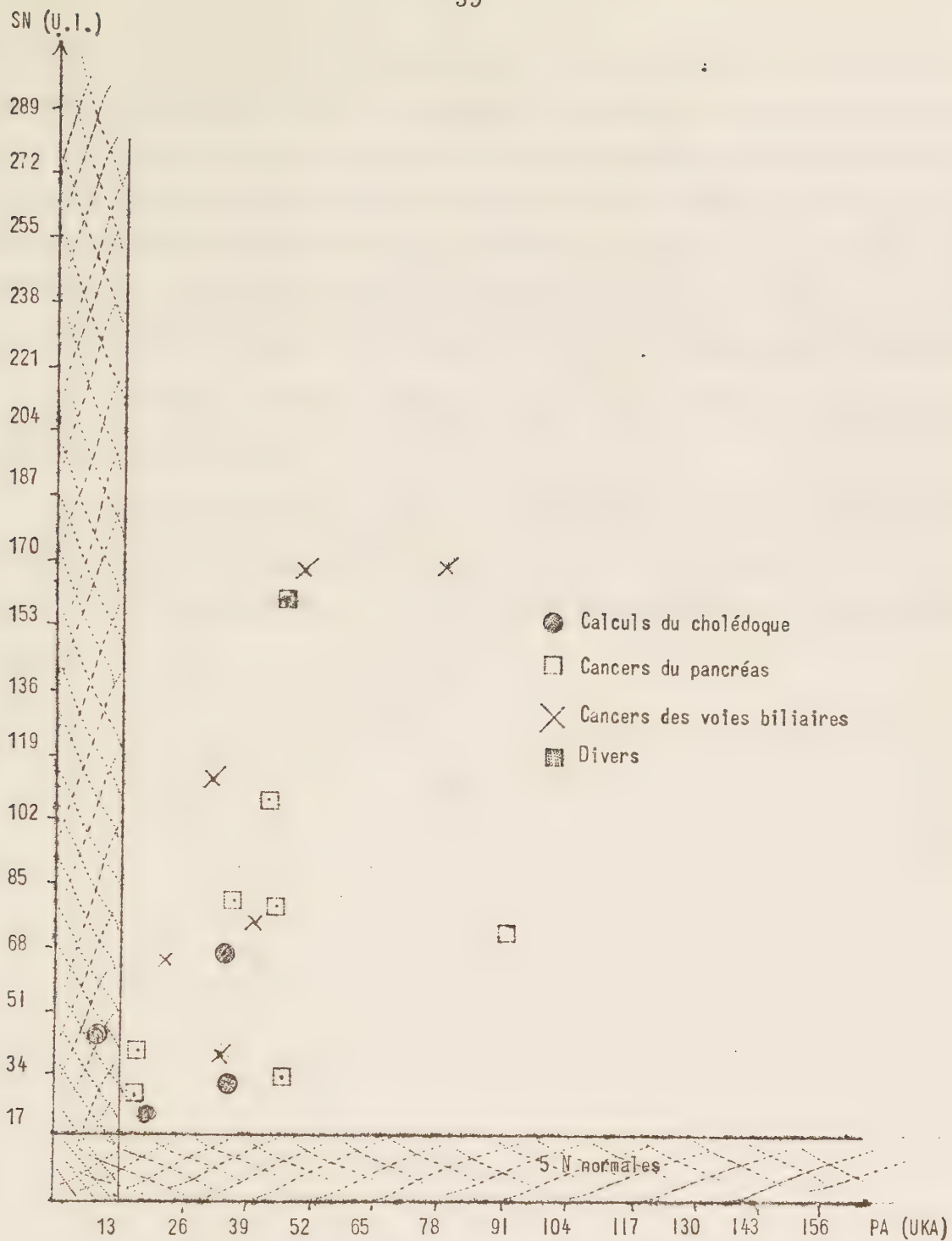
PA (UKA)

Tableau n° 7

obésités sous-hépatiques



Corrélations entre 5 N et Bilirubinémie



Cholestase sous hépatique Tableau n° 8

- Parallélisme entre 5N et PA
- Variations plus amples des 5N que des P.A.
- Elévation des 5N dans rapport avec l'étiologie.

5 N sérique nous paraît aussi valable pour le diagnostic des cholestases que celui des phosphatases alcalines sériques : En effet, comme pour ces dernières, l'élévation de la 5'N du sérum est très grossièrement proportionnelle à l'intensité de la rétention biliaire exprimée par le chiffre de la cholémie. Le dosage de la 5 N est peut être plus sensible que celui des P.A. puisque nous constatons un cas de 5 N élevée avec des phosphatases normales, et une chute plus rapide de la 5' N que des P.A. après levée chirurgicale de l'obstacle.

Ces résultats sont en accord avec les données bibliographiques que nous résumons au tableau A.

Une majorité d'auteurs comme nous ne trouvent aucun résultat de 5 N sérique normale au cours de cholestases prouvées chirurgicalement (2, 5, 16, 20, 24). Certains cependant (7, 33, 35) font apparaître 3 à 18 % de dosages normaux.

oOo

TABLEAU A

AUTEURS	Nombre de cas	S N	P A
BARDWILL et CHANG (2)	15	tous élevés	
DIXON et PURDON (5)	16	1 cas peu élevé 11 cas élevés 4 cas très élevés	3 cas peu élevés 13 cas élevés
ESHCHAR et coll (7)	26	16,7 % normaux 64,3 % élevés	Élévation parallèle des P.A.
HILL et SAMMONS (16)	12	3 élevés 9 très élevés	8 élevés 4 très élevés
SALVETTI (24)	4	4 élevés	
YOUNG (35)	39	Normale 3 % Peu élevé 5 % Élevé : 30 % Très élevé : 62 %	Normale 0 % Peu élevé 5 % Élevé : 28 % Très élevé : 65 %
WACHSTEIN et SISGISMONDI (33)	34	5 cas normaux	tous les cas élevés
KOWLESSAR et coll (20)	36	Tous élevés	Tous élevés

DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES : concernant des cholestases par obstacle sous hépatique,
prouvées chirurgicalement chez des malades ictériques.

4 - CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES

Nous avons étudié :

- 3 cas de cirrhose biliaire primitive dont les observations nous ont été obligeamment communiquées par le Professeur CACHIN,

- 3 cas d'hépatite cholestatique, virale ou médicamenteuse.

- Observation n° 270 - Cirrhose biliaire primitive

Femme de 44 ans se plaignant d'un prurit depuis deux ans et présentant un subictère d'intensité variable depuis six mois associé à des douleurs articulaire. Le foie n'est pas augmenté de volume, la rate n'est pas perceptible. L'intégrité de la voie biliaire principale a été vérifiée par cholangiographie et radiomanométrie au cours d'une intervention chirurgicale exploratrice. La ponction biopsie hépatique montre une cholangiolite oblitérante.

Les examens biologiques principaux donnent les résultats suivants :

- bilirubine : 5 mg/l - sels biliaires sanguins : 36 mg /l - cholestérol total : 4,7 g/l - lipides totaux : 11,6 g/l - protides totaux : 78 g/l dont 20 % de gamma globulines - taux de prothrombine : 100 % - BSP : 30 % à la 45e mn. 5 N = 168 U.I. - P.A. : 48 U.K.A.

- Observation n° 271 - Cirrhose biliaire primitive :

Chez une femme de 43 ans, se plaignant de prurit depuis 2 ans, et subictère depuis un mois ou deux. Le foie est palpable et mesure 14 cm sur la ligne mamelonnaire, sans circulation collatérale ni ascite. Il existe une lithiase vésiculaire mais la voie biliaire principale est libre lors d'une cholangiographie per opératoire. L'examen histologique par ponction biopsie note une infiltration inflammatoire; lymphomonocytaire,

Les examens biologiques principaux donnent les résultats suivants :

- bilirubine : 12 mg/l - Sels biliaires : 29 mg/l - Cholestérol total : 3,25 g/l - Lipides totaux : 11 g/l - Protides totaux : 82 g/l dont 20 % de gamma - globulines - Taux de prothrombine : 100 % - BSP : 25 % à la 45e minute.

5 N = 172 U.I.

P.A. : 50 U.K.A.

- Observation n° 272 - Cirrhose biliaire primitive :

Chez un homme de 56 ans dont l'ictère et le prurit évoluent depuis une dizaine d'années. Le foie est percutable sur 18 cm, la rate non palpable, il existe une circulation collatérale et une ascite ainsi que des oedèmes des membres inférieurs. Le malade est décédé après une hémorragie digestive due à l'hypertension portale.

L'autopsie montre une perméabilité normale de la voie biliaire principale, et l'histologie un aspect compatible avec une cirrhose biliaire primitive vue à un stade extrême.

Les examens biologiques principaux donnent les résultats suivants :

Bilirubine : 260 mg/l - cholestérol total : 1,2 g/l - lipides totaux : 5,80 g/l - protides totaux : 65 g/l dont 38 % de gamma globulines - taux de prothrombine : 54 % - BSP : 65 % à la 45e minute.

5 N = 108 U.I.

P.A. = 49 U.K.A.

- Observation n° 273 - Hépatite cholestatique par le largactil chez une femme de 76 ans traitée pour des troubles psychiques. La laparoscopie montre un foie vert. Après déjaunissement une cholangiographie par voie veineuse montre une vésicule et une voie biliaire principale normale. La ponction biopsie hépatique faite alors montre un foie de structure sensiblement normale.

Les principaux examens biologiques faits aux début de l'évolution ont donné les résultats suivants :

- Bilirubine : 120 mg/l - cholestérol total : 4,2 g/l - Transaminases 350 unités - Kunkel zinc : 3 U.V. - Tymol : 2 U.V. - Protides totaux : 70 g/l dont 15 % de gamma globulines - BSP : P2 horizontal - taux de prothrombine : 65 %

Les dosages successifs de 5 N et P.A. sériques ont été faits :

Au 12 e jour de l'ictère : bilirubine : 120 mg/l - 5 N : 44 U.I. - P.A. = 38 U.K.A.

Au 20e jour de l'ictère : bilirubine : 168 mg/l - 5N : 63 U.I. - P.A. : 75 U.KA.

Au 36e jour de l'ictère : bilirubine : 12 mg/l - 5 N : 12 U.I. - P.A. : 8 U.K.A.

- Observation n° 274 - Hépatite cholestatique virale :

Chez une femme de 43 ans, dont l'ictère a débuté quatre mois auparavant. Il existe une hépatomégalie modérée, sans circulation collatérale. La ponction biopsie montre une hépatite à tendance sclérogène.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

- Bilirubine : 6 mg/l - Cholestérol total : 2,8 g/l - Transaminases : SGPT : 24 U. - SGOT : 84 U. - Kunkel zinc : 55 U.V. - Tymol : 34 U.V. - Taux de prothrombine : 55 %

5 N : 250 U.I.

P.A. : 41 U.K.A.

- Observation n° 275 - Hépatite cholestatique d'origine vraisemblablement virale, chez un homme de 69 ans. Ictère isolé sans foie ni rate palpables. La laparoscopie montre un foie discrètement vert, une vésicule normale. Après déjaunissement la cholangiographie par voie veineuse est normale. Les examens biologiques principaux donnent les résultats suivants :

- Bilirubine : 76 mg/l - Cholestérol total : 3,6 g/l - Transaminases : SGPT : 150 U. SGOT : 90 U. - Kunkel zinc : 17 U.V. - Thymol : 2 U.V. - Protides totaux : 81 g/l dont 24 % de gamma globulines - Taux de prothrombine : 85 %.

5 N = 73 U.I.

P.A. : 31 U.K.A.

- Le taux de la 5 N sérique est donc supérieure à 2 fois la normale dans chacun de ces six cas; il dépasse quatre fois la valeur de la normale dans cinq observations sur six.

Le taux de P.A. sériques dépasse aussi le double de la normale dans tous les cas, mais aucun dosage ne dépasse quatre fois la valeur supérieure de la normale (Tableau IX).

- Les observations n° 270 - 271 - 274 sont particulièrement intéressantes par l'importance du taux de la 5 N sérique (168 - 172 et 250 U.I.) comparé aux chiffres de la cholémie (5 - 12 et 6 mg/l). Dans les cholestases par obstacle sous hépatique on ne trouve en effet que trois cas (observations n° 124, 130, 134) de 5 N sérique supérieure à 100 U.I. pour une cholémie inférieure à 100 mg/l. Une remarque semblable peut être faite pour les P.A. sériques.

VINNIK (32) en étudiant dix cas de pericholangite trouve des 5 N très élevées de 2,5 à 13 fois la normale, alors que la cholémie est normale dans 4 cas.

- Il ne nous paraît pas possible de différencier les cholestases sous-hépatiques et intra-hépatiques, par le dosage de la 5'N sérique : des chiffres très élevés peuvent en effet se rencontrer dans les deux cas. On peut noter seulement le contraste existant entre la très grande élévation de la 5'N sérique et le taux subnormal de la cholémie dans trois cas de cholestase intra-hépatique; cette remarque est également valable pour les P.A. sériques.



Cholestases intra-hépatiques

TABLEAU N° 9

Obs. n° 270 à 276 : hépatite cholestatique virale,
toxique, cirrhose biliaire primitive.

5 - CANCERS SECONDAIRES DU FOIE (Tableau X)

Nous avons étudié 20 cas de cancers secondaires du foie sans atteinte de la voie biliaire principale. Nous avons éliminé de ce chapitre les cancers secondaires du foie à point de départ pancréatique et les cancers des voies biliaires avec atteinte du confluent biliaire supérieur ou du cholédoque. Par contre deux cas de cancer de la vésicule biliaire ou la perméabilité de la voie biliaire principale a été vérifiée lors de l'autopsie ont été retenus. Chez 5 de ces malades existaient des métastases osseuses reconnues par les radiographies du squelette.

Les 20 dosages de 5 N et de P.A. pratiqués chez ces malades ont été confrontés de deux façons :

- d'une part en fonction de l'existence ou non d'une rétention sanguine de la bilirubine (selon que la cholémie dépasse ou non 12 mg/l).
- d'autre part en fonction de l'association éventuelle de métastases osseuses connues.

Dans les 8 cas avec rétention biliaire la 5'N et les P.A. sont élevées :

- la 5 N est comprise entre 38 et 224 U.I. elle est donc dans les 8 cas supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale.
- Les P.A. sont comprises entre 17 et 74 U.K.A. et sont dans 6 cas supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale.

Dans les 5 cas de cancers secondaires où la bilirubine sanguine était inférieure à 10 mg/l (cas n° 150, 152, 153, 155, 127) et où elle avait été dosée le même jour que les 5 N et les P.A. sériques :

- 2 malades ont des 5'N et des P.A. sériques normales,
- 2 malades ont des 5 N et des P.A. sériques augmentées.

. 76 et 20 U.I. pour les 5 N, 25 et 15 U.K.A. pour les P.A.
(cas n° 152 - 153)

- 1 malade a un taux de 5 N élevé (30 U.I.) avec des P.A. normales
(10 U.K.A.)(cas n°127).

Sur l'ensemble de ces 20 malades (Tableau XI) 16 ont des 5 N élevées
la S'N sérique est donc augmentée dans 80 % des cas.

Elle dépasse deux fois la limite supérieure de la normale dans 13 cas
sur 20 et quatre fois la limite supérieure de la normale dans 7 cas sur 20.

Cette augmentation est proportionnelle à celle des P.A. sériques
(Tableau XII). En Unités Internationales pour les 5 N, et en Unités King
Armstrong pour les P.A. sériques, l'élévation des 5 N est beaucoup plus
importante que celle des P.A.

L'élévation de la 5 N est grossièrement proportionnelle à celle de la
bilirubine sanguine. Aucun des malades n'ayant une bilirubinémie élevée
n'a un taux normal de 5'N sérique. Cependant il n'existe pas une variation
franchement concomitante entre ces deux dosages.

Dans 5 cas des métastases osseuses sont associées aux métastases
hépatiques.:

Les 5 N et les P.A. sont élevées chez tous ces malades, 3 d'entre eux
ont une bilirubine sanguine normale et un bilan hépatique normal, et l'éléva-
tion des P.A. sériques pouvait logiquement être expliqué par les métastases
osseuses.

L'élévation de la 5'N sérique reste alors le seul critère biologique
d'atteinte hépatique. Chez ces trois malades ce dosage a eu un intérêt
diagnostique; la 5 N sérique permettant de distinguer l'origine osseuse ou hé-
patique d'une élévation des P.A. sériques. Ce point a été soulevé par de
nombreux auteurs et tout particulièrement par YOUNG (35).

TABLEAU N° 10

CANCERS SECONDAIRES DU FOIE

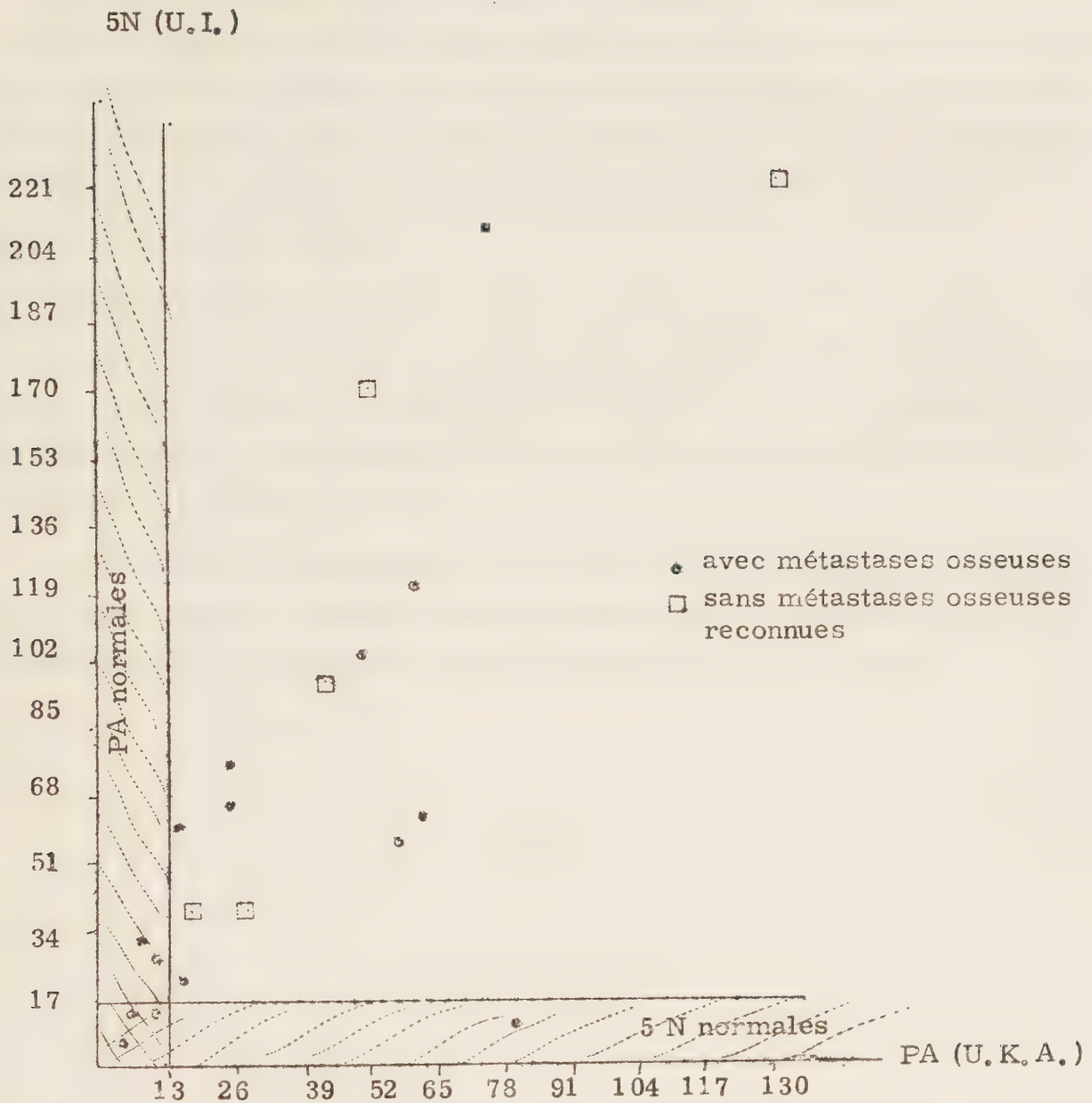
N°	Sexe Age		Bili.	Diagn.	5 N	PA
140	F.70	K. primitif inconnu	48	vérif	57	59
141	F.80	K. primitif colique	15	laparo	121	60
142	M.47	K. primitif rectal	280	vérif	96	43
143	F.82	K. primitif colique	15	vérif	66	25
144	M.81	K. primitif gastrique	129	Verif	62	63
145	M.45	K. primitif gastrique, kyste hydatique	94	verif	212	74
146	F.48	K. primitif inconnu, métastase osseuse possible	14	verif	38	17
147	F.65	K. primitif vésiculaire Métastases osseuses	174	verif	224	52 bod
148	F.64	K. primitif colique	?	vérif	25	12
149	M.55	K. primitif bronchique	?	verif	11	80
150	M.60	K. primitif gastrique	6	vérif	14	7
151	F.86	K. primitif colique	?	vérif	4	7
152	M.71	K. primitif colique	8	vérif	76	25
153	F.62	K. primitif colique	6	laparo	20	15
154	F.77	K. primitif vésiculaire	?	vérif	59	15
155	F.77	K. primitif gastrique	3	verif	12	12
156	M.57	K. primitif gastrique Métastases osseuses	?	vérif	171	50
157	F.76	K. primitif du sein Métastases osseuses	?	vérif	38	29
158	F.74	K. primitif du sein. Métastases osseuses	?	férif	90	35
127	M.65	K. primitif inconnu	6	laparo	30	10

TABLEAU N° 11



● sans métastases osseuses
 □ avec métastases osseuses

Cancers secondaires du foie



Cancers secondaires du foie :

- parallélisme entre 5 N et PA
- variations plus amples de la 5N

FIGURE XII

Comparons nos résultats à ceux d'autres travaux :

Nos constatations sont différentes de celles de KOWLESSAR et coll. (20) qui, chez 36 malades, dont 28 anictériques, trouvent des 5'N toujours élevées. Le taux des 5 N nous paraît varier à peu près parallèlement à celui de la bilirubinémie et son élévation est en tout cas inconstante lorsque la bilirubinémie est normale. Il faut noter que tous les malades de KOWLESSAR avaient une rétention franche de la BSP.

SMITH (28) sur 17 malades, observe un seul cas de 5'N normale, et 3 cas de P.A. normales. Il conclut à la plus grande sensibilité de la 5'N; Il note également une élévation plus ample de la 5 N que des P.A. et souligne l'intérêt de ce dosage pour rechercher un cancer secondaire du foie chez des malades anictériques, à BSP non retenue.

SCHWARTZ (26) après avoir examiné 9 malades et suivi 2 malades par des dosages répétés, conclut à l'intérêt possible de ce dosage pour suivre la progression de la tumeur hépatique lors d'une chimiothérapie.

oOo

6 - CIRRHOSES ALCOOLIQUES (Tableau XIII)

Notre travail comporte 64 malades (74 dosages).

Il s'agit de cirrhose ascitiques dans 46 cas et anascitiques dans 18 cas. Le diagnostic a été confirmé dans 23 cas par l'examen histologique (ponction biopsie hépatique ou autopsie). Dans les autres cas, le diagnostic a été clinique, et biologique : rétention de la BSP et bloc beta -gamme à l'électrophorèse.

Nous nous sommes intéressés au rapport pouvant exister entre la cholémie et le taux de la 5'N sérique : pour cela les malades ont été divisés en quatre groupes selon le taux de la bilirubinémie totale :

- 1er groupe : bilirubine totale inférieure à 10 mg/l = 11 cas
- 2e groupe : bilirubinémie comprise entre 10 et 49 mg/l = 32 cas
- 3e groupe : bilirubine comprise entre 50 et 99 mg/l = 12 cas
- 4e groupe : bilirubine totale supérieure à 100 mg/l = 9 cas

- RESULTATS (Tableau XIV)

A - Dans 33 cas, sur 64 (51,5 % des cas) le taux de 5'N sérique est normal.

Dans 24 cas sur 64 (37,5 % des cas) le taux de la 5N sérique est discrètement augmenté, compris entre 17 et 34 U.I.

- Dans 7 cas sur 64 (11 % des cas) le taux de la 5 N sérique dépasse 34 U.I. c'est-à-dire deux fois la limite supérieure de la normale. Le chiffre le plus élevé a été 62 U.I.

Les P.A. se répartissent un peu différemment et sont dans l'ensemble moins élevées :

- elles sont à des taux normaux dans 32 cas sur 64 (50 % des cas)
 - elles sont comprises entre 13 et 26 U.KA.. dans 29 cas sur 64 (46,9 % des cas).

- elles sont supérieures à 26 U.K.A. c'est-à-dire deux fois la normale dans 2 cas (3,1 % des cas).

TABLEAU 13

CIRRHOSIS ALCOOLIQUES

n°	Sexe Age		BSP 45!	Delta	Cholémie mg/l	5 N	PA
201	F.52	Ascitique		laparo	8	22	24
202	M.53	Ascitique	10%		7	23	14
203	M.75	Anascitique		VER	9	19	9
204	F.68	Anascitique	13%		3	7	8
205	F.61	Anascitique polycorite, bloc B5	7%		3	13	10
206	M.62	Anascitique bloc B5	5%		3	63	42
207	F.52	Anascitique anastomose porto-cave	7%	PBH	7	8	5
208	F.70	Anascitique		PBH	9	10	11
209	M.62	Anascitique bloc beta gamma	32%		6	11	8
210	M.71	Anascitique	12%		9	16	11
211	F.59	Anascitique bloc beta gamma	32%	PBH	6	37	17
212	F.81	Ascitique		VER	16	13	16
213	M.48	Ascitique	31%	-	16	7	14
214	M.66	Ascitique	23%	-	15	10	10
215	F.61	Ascitique		-	16	9	5
216	M.69	Ascitique		-	18	10	9
217	M.59	Ascitique		PBH	22	17	9
218	F.76	Ascitique		VER	28	30	13
219	M.70	Ascitique	58%	PBH	27	26	12
220	F.49	Ascitique, taux de P : 40%	40%		23	21	10
221	M.69	Ascitique, taux de P : 40%	32%		27	20	11
222	M.63	Ascitique, taux de P : 45%	40%		39	16	14
223	M.54	Ascitique		VER	30	13	6
224	M.37	Ascitique		-	60	7	10
225	M.61	Ascitique		PBH	55	30	15
226	F.53	Ascitique, taux de P : 45%	45 %		37	22	16
227	F.49	Ascitique		VER	32	7	15
228	F.61	Ascitique, taux de P : 40 %			63	19	11
229	M.64	Ascitique		VER	48	23	15
230	M.64	Ascitique		PBH	50	22	15
231	M.67	Ascitique, taux de P : 50%	36%		55	38	17
232	F.66	Ascitique		VER	62	12	12
233	F.66	Ascitique, taux de P : 35%	40%		66	10	7
234	F.61	Ascitique, taux de P : 30%	63%		70	15	99
235	F.67	Ascitique		VER	106	36	18
236	F.36	Ascitique, taux de P : 40%	50%		106	16	32
237	F.77	Ascitique		VER	136	14	19
238	M.61	Ascitique, taux de P : 45%	32%		70	16	20
239	F.57	Ascitique		-	117	15	16
240	M.70	Ascitique		-	175	10	17
241	M.55	Ascitique		-	184	7	9
242	F.60	Ascitique		-	26	13	6
243	F.37	Ascitique	40%		37	24	23
244	F.50	Anascitique, taux de P : 45%	40%		37	1	10
245	F.48	Anascitique		VER	13	27	14
246	F.72	Anascitique	8%		15	22	10
247	F.38	Anascitique, bloc beta gamma taux de P : 62%	16%		16	48	12

CIRRHOSE ALCOOLIQUES (suite)

N°	Sexe-Age		BSP	Delta	Cholestérol	5 N	PA
248	M.74	Anascitique	24%	PBH	14	28	6
249	F.47	Anascitique, bloc beta, gamma			15	13	17
250	F.50	Anascitique, taux de P:53 %			36	18	10
251	M.47	Anascitique, taux de P:38%, bloc beta et gamma			22	47	19
252	F.60	Anascitique, taux de P:55% bloc beta, gamma			78	59	14
253	F.72	Anascitique, taux de P:65% bloc beta, gamma			27	16	11
254	F.57	Anascitique, taux de P: 70% bloc beta, gamma			30	3	11
255	M.55	Anascitique, taux de P: 50% bloc gamma, beta			17	14	10
256	M.65	Anascitique, taux de P : 65 % bloc beta gamma			11	21	9
257	M.67	Ascitique			30	31	18
258	M.35	Ascitique			90	19	24
259	M.67	Ascitique			23	25	12
260	M.41	Ascitique			170	4	27
261	M.60	Ascitique			100	14	23
262	F.63	Ascitique			82	13	18
263	M.42	Ascitique			48	11	15
264	M.46	Ascitique			24	12	10

CIRRHOSE NON ALCOOLIQUE

265	M.38	Cirrhose d'origine imprécise (Méditer.)	PBH	15	31	22
266	M.52	Cirrhose d'origine imprécise (Post-vir)	VER	31	3	16
267	F.56	Cirrhose d'origine imprécise (post vira.)	PSH	54	21	51
268	F.54	Cirrhose d'origine imprécise	Lapar	20	12	13
269	F.73	Cirrhose d'origine imprécise	PBH	54	21	13

21 malades ont un taux normal des deux enzymes

13 malades ont un taux normal de 5 N sérique et un taux élevé de P.A.

11 malades ont un taux élevé de 5 N sérique et un taux normal de P.A.

18 malades ont un taux élevé des deux enzymes.

B - Corrélations entre taux de 5'N et cholémie : (Tableau XIV)

Le taux de la 5 N sérique n'est pas en rapport avec celui de la cholémie, la distribution des taux de 5'N étant semblable dans chacun des quatre groupes. On peut même remarquer que c'est dans le groupe n° 4, chez les malades les plus franchement ictériques qu'on observe le plus grand nombre de dosage normaux (8 sur 9) (dans ce groupe les P.A. sont élevées dans 7 cas sur 9).

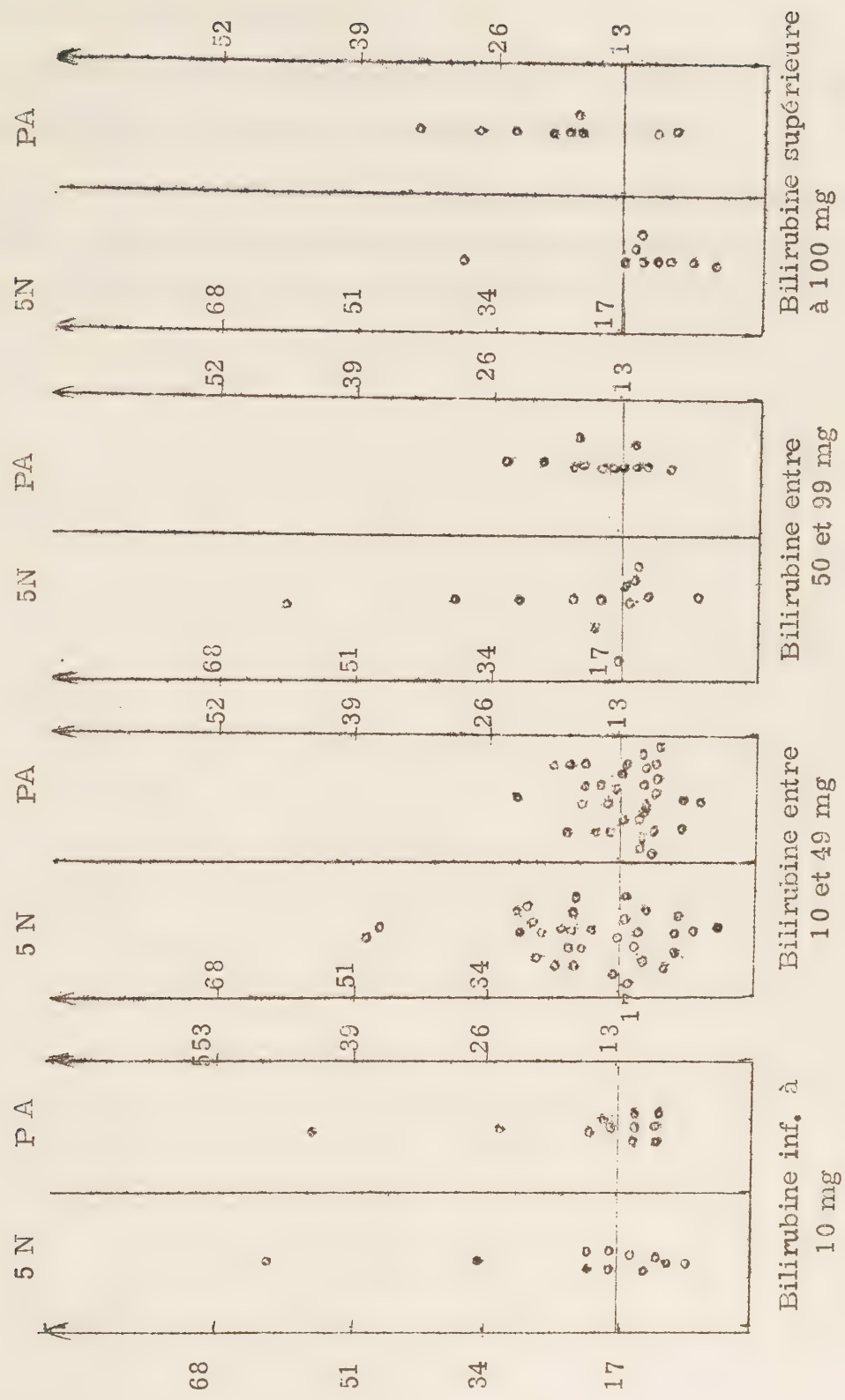
Cette remarque peut poser le problème de l'origine de l'élévation des P.A. au cours des cirrhoses : origine seulement hépatique, ou possibilité de P.A. d'origine extra hépatique, en particulier intestinale comme le pensent certains auteurs (8, 9).

Dans les quelques cas où des dosages successifs ont été faits, les taux de 5 N ne semblent pas non plus suivre ceux de la cholémie.

La 5 N sérique est donc élevée une fois sur deux au cours des cirrhoses alcooliques. Ce fait ne confère au dosage sérique de cet enzyme aucun intérêt clinique particulier dans le diagnostic ou la surveillance d'une cirrhose.

Contrairement aux cholestases sous ou intra hépatiques et aux cancers secondaires du foie, le taux de la 5'N varie indépendamment de celui de la cholémie au cours des cirrhoses alcooliques.

TABEAU XIV - CIRRHOSIS ALCOOLIQUES



- Cirrhoses d'origine non alcoolique :

Nous avons colligé également :

- 5 cas de cirrhoses d'origine indéterminée : le taux des 5 N s'est inscrit dans les chiffres communs aux cirrhoses alcooliques.

- 8 cas de cirrhose associée à une autre hépatopathie (hépatite virale Kyste hydatique - Pancréatite - Obstacle cholédocien - Insuffisance cardiaque droite). Le chiffre des 5 N n'a eu aucune particularité chez ces huit malades.

oOo

7 - CANCERS PRIMITIFS DU FOIE SUR CIRRHOSE (Tableau XV)

9 cancers primitifs du foie sur cirrhose ont été étudiés.

Huit fois le diagnostic a été vérifié histologiquement. Dans un cas ce diagnostic a été basé sur la clinique et sur l'image obtenue par scintigraphie hépatique.

Le taux de 5'N sérique est élevé dans 7 cas sur 9, et il dépasse 34 U.I. dans 3 cas.

Le taux des P.A. sérique est élevé dans 8 cas sur 9, et il dépasse 26 U.K.A. dans 3 cas (tableau XVI, figure 1).

Le nombre de cas observé est insuffisant pour conclure à une élévation parallèle des deux enzymes (figure 2) ou à une sensibilité plus grande de l'un ou de l'autre dans cette affection.

Le taux de 5'N est élevé dans 77,7 % des cas de cancers primitifs, le taux de 5'N sérique est plus souvent élevé en cas de cancer hépatique qu'en cas de cirrhose non cancérisée (ou le taux de 5'N dépasse la normale dans 50 % des cas). Il faut cependant noter que la découverte d'un taux élevé de 5'N au cours d'une cirrhose a beaucoup plus de chance de correspondre à une cirrhose non cancérisée qu'à un cancer sur cirrhose. Il en est de même avec les phosphatases alcalines.

Il ne semble exister aucune corrélation entre le chiffre de la cholémie et le taux de la 5'N sérique (figure III).

TABLEAU XV

CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

N°	Age, Sexe		Bilir.	Diagnos.	5 N	PA
159	M.33	Cancer sur cirrhose nutritionnelle (hépatome)	19	verif	44	31
160	M.64	Cancer sur cirrhose alcoolique	18	Scint.	15	25
		3 mois plus tard	80		61	50
163	M.38	Cancer sur cirrhose alcoolique	75	verif	22	20
164	M.80	Cancer sur cirrhose alcoo.	72	verif	134	18
165	M.55	Hépatocholangiome sur cirrhose d'origine inconnue	50	biopsie	21	18
166	M.56	Cholangiome sur hémochromatose	11	verif	10	9
167	F.68	Hépatome sur cirrhose	49	verif	33	14
168	M.73	Hépatome	17	verif	16	31
169	M.65	Hépatome sur cirrhose alcoo.	160	verif	42	24

Cancers primitifs du foie

TABLEAU XVI

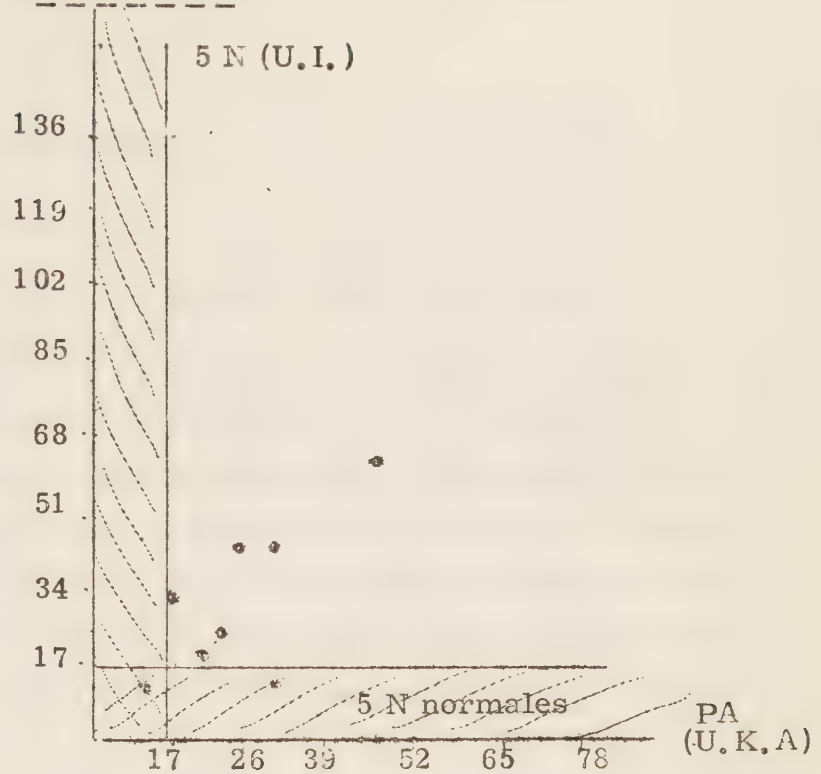


Figure 2
Rapport entre 5N et PA

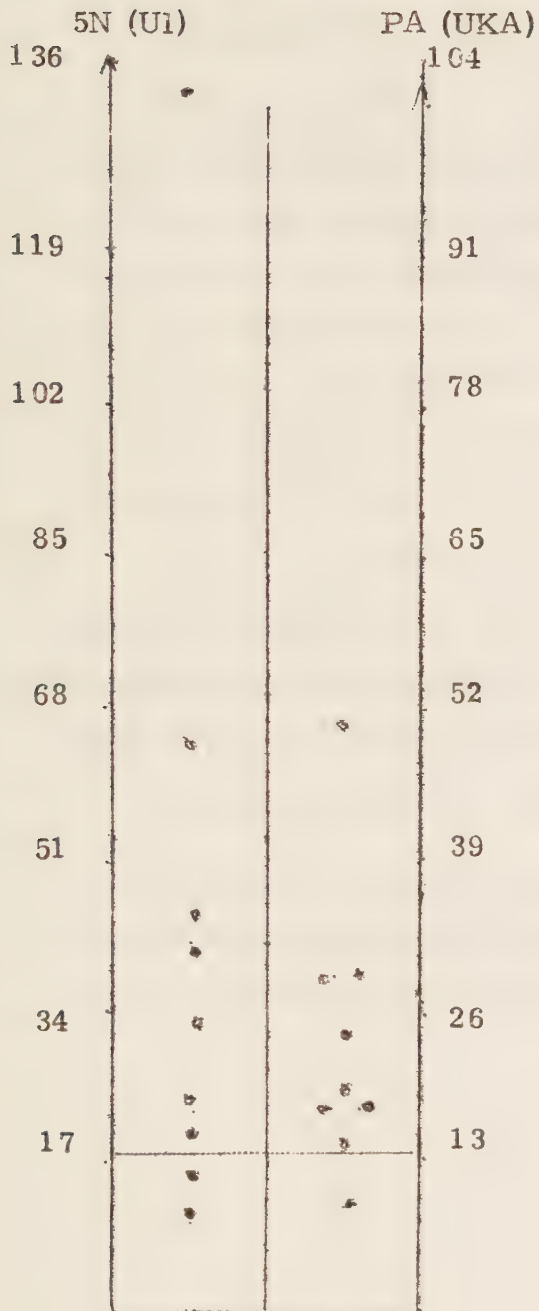


Figure 1

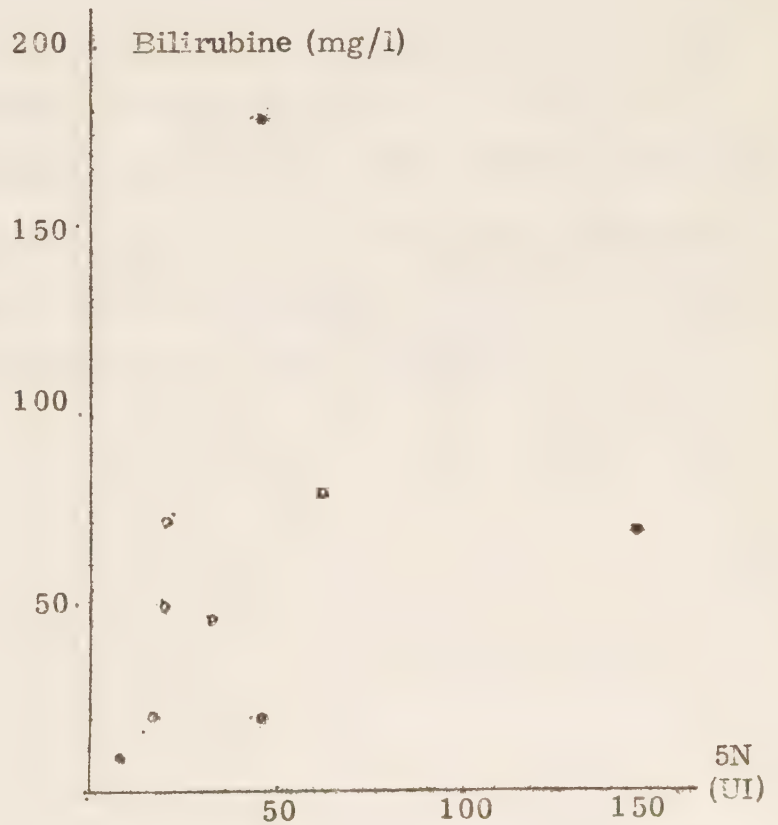


Figure 3 : Rapport entre cholémie
et 5 N

8 - HEPATITES VIRALES (Tableau XVII)

24 malades ont été étudiés.

Plusieurs d'entre eux ont subi des dosages répétés (45 dosages) .

- Le taux de 5'N est élevé dans 16 cas sur 24 (66 % des cas). Dans 10 de ces cas (tableau XVIII) il s'agit d'hépatites virales au début de leur évolution, avec des taux de transaminases supérieurs à 1000 unités Frankel. Le taux de 5 N y est modérément élevé, compris entre 17 et 34 U.I. dans 5 cas. Dans ces mêmes 10 cas, les P.A. sont 8 fois comprises entre 13 et 26 U.K.A., et 2 fois supérieures à 26 U.K.A. Dans les 6 autres cas où la 5'N est élevée, la date du dosage par rapport au début de l'affection n'a pu être précisée avec certitude.

Le taux de 5'N sérique est normal dans 8 cas sur 24 (33 % des cas), il s'agit d'hépatites virales d'évolution bénigne et examinées à distance du début de l'affection, sans syndrome biologique de cytolyse important (transaminasémie inférieure à 700 U.Frankel) 7 de ces 8 cas ont des P.A. normales.

Il existe une étroite similitude entre les taux de 5'N et de P.A. sériques.

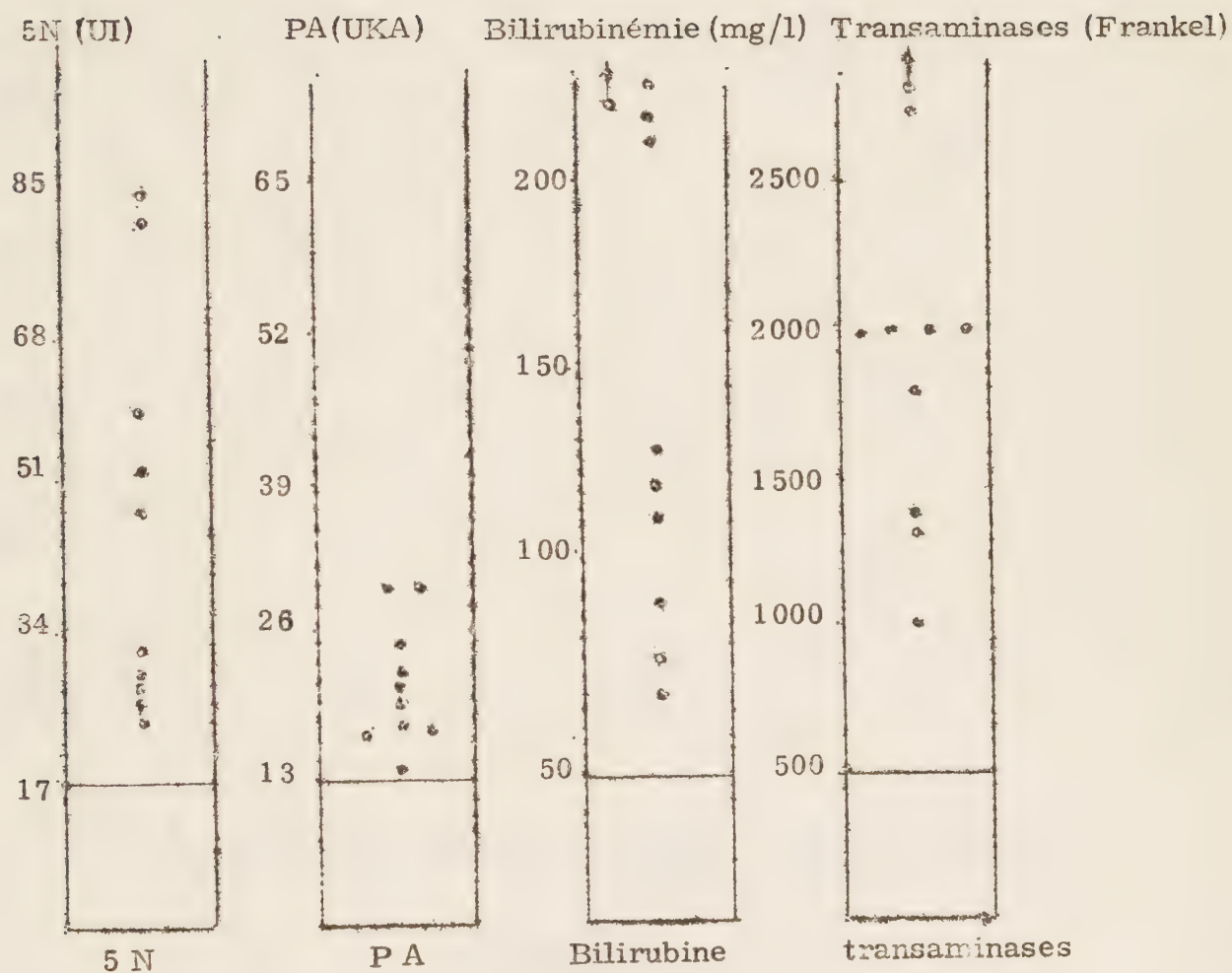
L'étude des rapports éventuels entre les taux de 5'N sérique d'une part les taux de transaminases (tableau XIX) et de cholémie d'autre part (tableau XX) n'a fait apparaître aucune relation entre ces données biologiques.

TABLEAU 17

HEPATITES VIRALES

N°	Age sexe		SGPT	SGOT	Bilir.	SN	PA
301	M.55	Phase aigue	2000	1200	226	53	24
302	F.38	Phase aigue P.B.	1800	2100	126	25	17
303	F.37	phase aiguë	3800	2300	87	32	17
304	M.56	Phase aiguë, laparoscope PB	400	140	130	47	19
305	M.80	Phase aigue, laparoscopie PB	550	440	408	23	22
306	F.50	Phase aiguë	1000	1400	?	21	17
307	M.55	Phase de déjaunissement	95	55	12	7	12
308	M.25	Phase de déjaunissement	250	90	?	12	10
309	M.29	Phase de déjaunissement	160	50		15	8
310	F.20	Phase de déjaunissement	160	105	12	29	14
311	F.49	Phase de déjaunissement	85	25	18	11	16
312	F.37	1er épisode, phase aiguë	600	1300	70	9	10
		Rechute au 3e mois PB	950	1300	70	60	17
313	M.41	Phase aiguë 6e jour	1000	1400	214	28	29
		26e jour	400	700	225	83	19
		33e jour			126	64	22
		Evolution favorable 41e jour	260	200	70	38	18
		71e jour				32	15
314	F.52	Phase aiguë 6e jour	80	140		87	25
		P.B. 13e jour	50	50	11	70	22
315	F.45	Phase aiguë 6e jour	2700	2600	210	30	22
		16e jour	480	100		24	20
316	R.20	Phase aiguë 6e jour	2000	1100	117	83	29
		16e jour	400	230	26	31	16
		41e jour	280	180		23	10
317	F.64	Phase aiguë 8e jour	230 URF	170 URF	63	129	37
		28e jour	140	80	11	28	11
		34e jour	40	45	8	39	8
318	M.23	Phase aiguë 6e jour	1650	2000	110	27	14
		23e jour	85	60	28	34	16
319	F.48	Phase aiguë 6e jour	1000	950	410	46	19
		23e jour	155	75	43	50	28
320	M.26	Début, cholestérol 4 g/l début	2200	2000	60	82	23
		15 jours plus tard	120	30	17	16	10
321	M.45	Rechute, début 2 mois plus tôt	550	210		33	11
		Hépatite virale prolongé 10 jours	100			16	7
		PB 20e jour				11	6
		Nouvelle rechute 3 m. plus tard	700	400	12	28	11
322	F.30	Hépatite virale prolongée PB	560	300	12	19	7
323	F.24	Hépatite virale cirrhogène PB	170	140	22	22	11
324	M.59	Hépatite virale cirrhogène PB début	270	720		16	12
		7 j. plus tard	600	950	450	18	12
		22 j. après	115	160	89	31	14
		Rechute biol. 40 j. après début	260	235		41	19
		50 j. après début	35	30		23	12

TABLEAU XVIII



Hépatites virales au début (transaminases $\geq$ 1000 U. F.)

Cas n° 301, 302, 303, 312, 313, 315, 316, 318, 319, 320

HEPATITES VIRALES

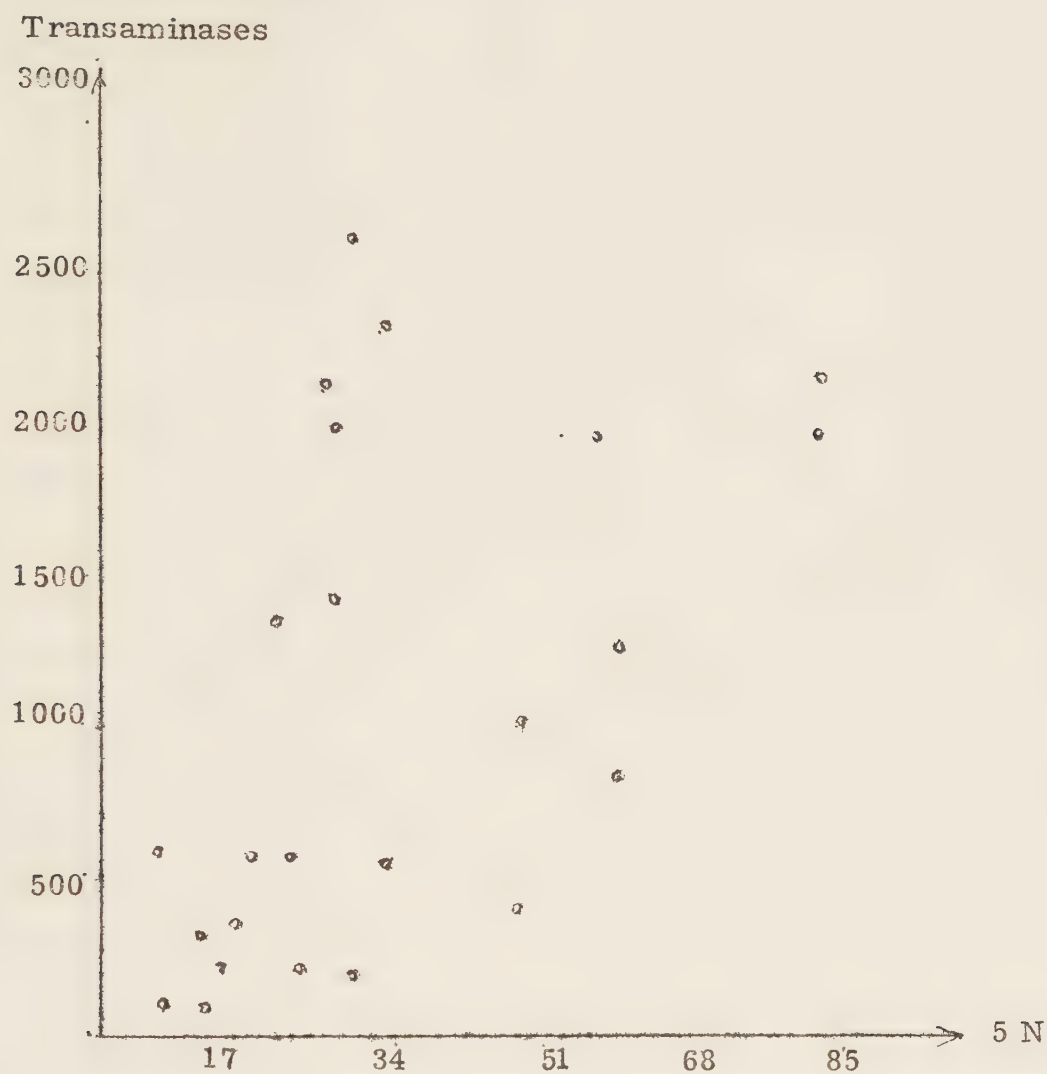
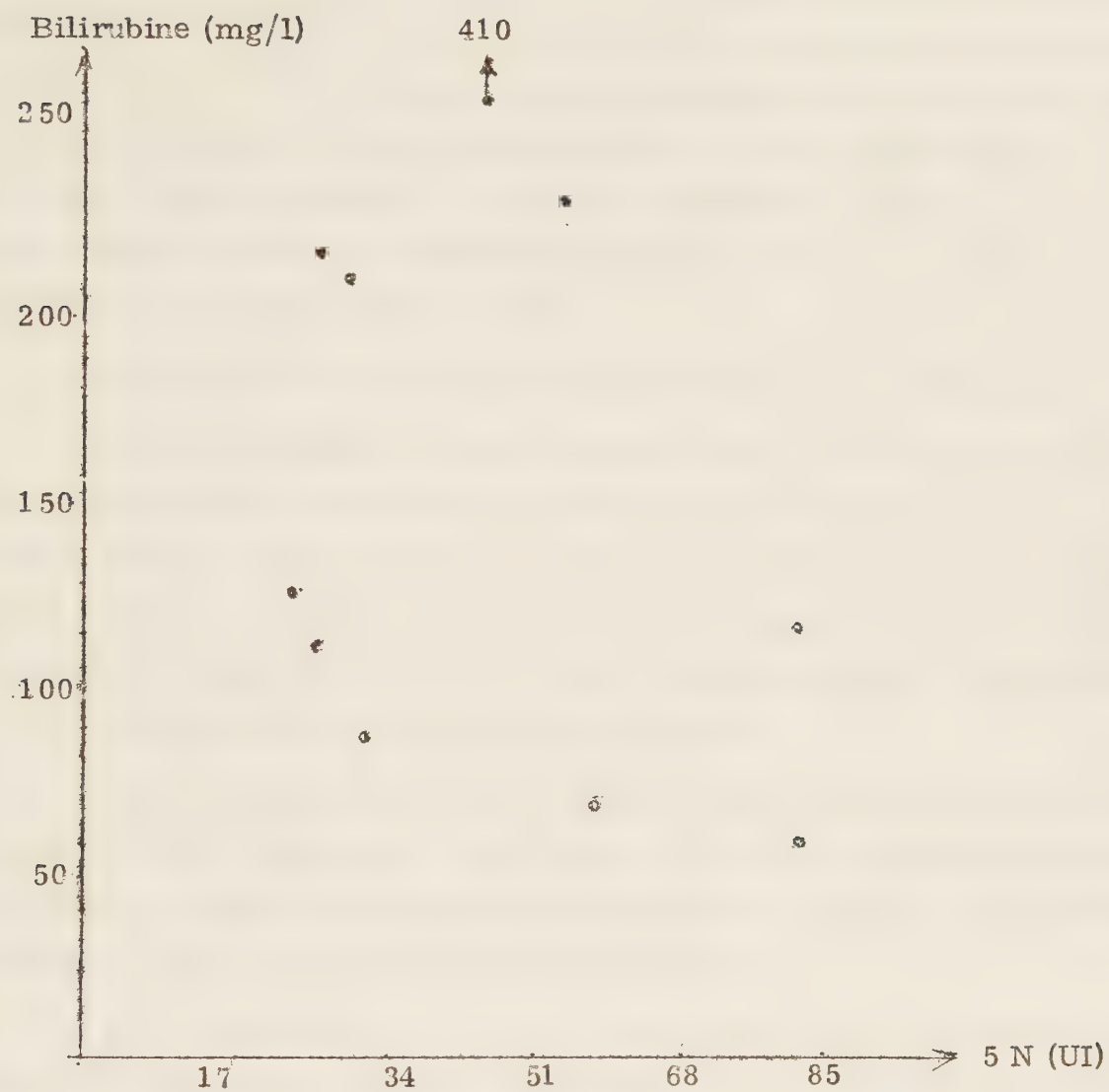


TABLEAU XIX

Corrélations transaminases 5 N -
1er dosage chez 24 malades

TABLEAU XX



Hépatites virales : corrélations

5N - bilirubinémie

(hépatites avec transaminases > 1000 UF)

- CONCLUSION

- Pris globalement les taux des 5'N au cours des hépatites virales sont relativement peu élevés avec un petit nombre de cas normaux : Dans 8 cas sur 45 le taux de 5'N est normal. HILL et SAMMONS (16) trouvent de même 4 dosages normaux sur 18 cas. EARDAWILL (2) trouve en moyenne 2,6 unités pour une normale inférieure à 1,2 unités. KOWLESSAR (20) observe 2 cas où le taux sérique de 5'N est normal sur 24 cas étudiés (taux de 5'N de 1,5 à 19,3 pour une normale inférieure à 2).

- Le taux de 5'N est grossièrement parallèle à celui des P.A.,

- Si on ne considère que les hépatites au début, avec transaminases supérieures à 1000 unités Frankel, toutes ont une 5'N élevée et cette évolution va de 25 à 82 U.I. Elle est donc relativement importante. Les P.A. sont également élevées, mais leur élévation est de moindre amplitude. Les deux enzymes, témoins d'une cholestase pourraient amener à conclure à une participation cholestatique au début de ces hépatites virales.

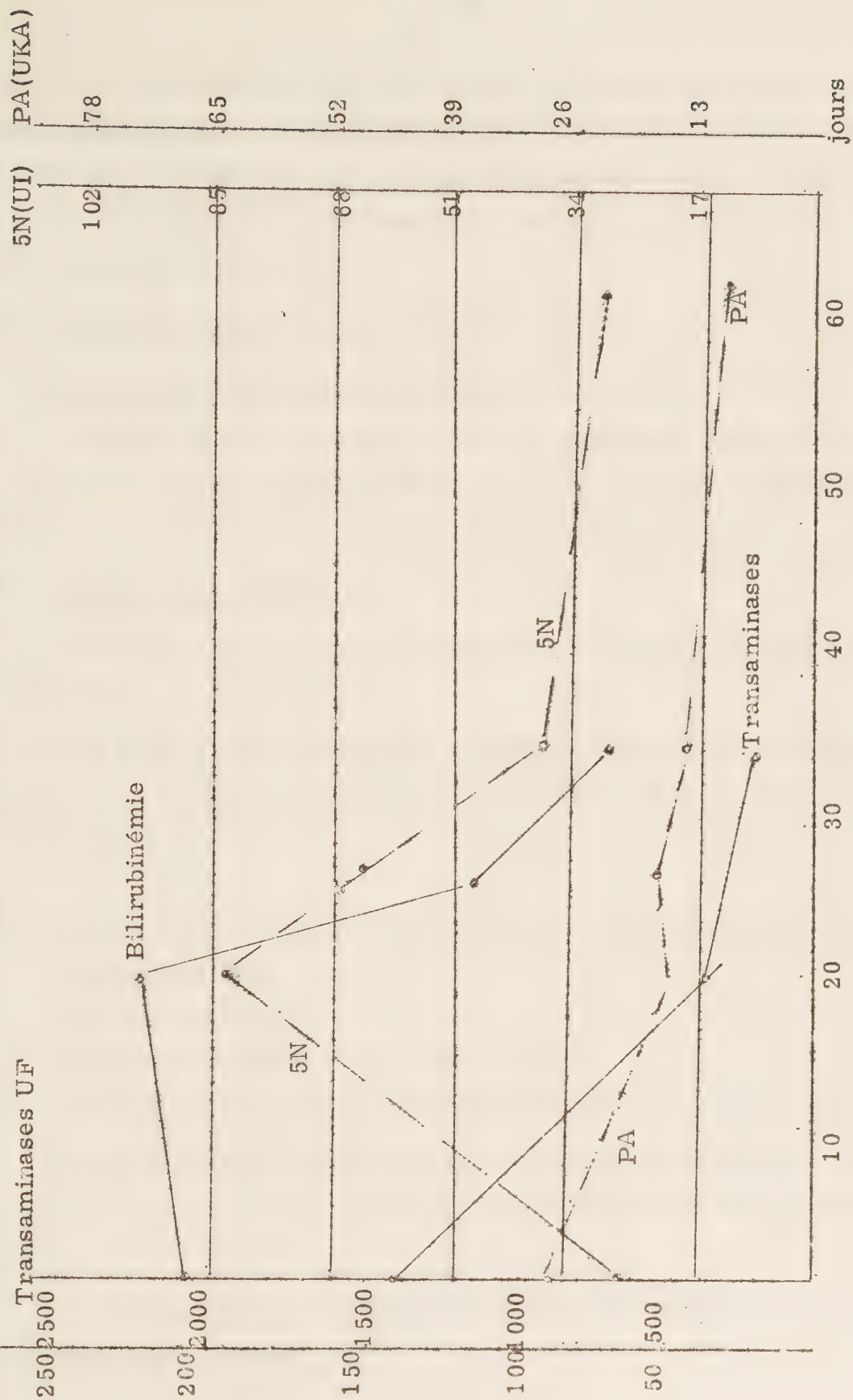
- Trois cas d'hépatites virales cholestatiques ont été décrites avec les cholestases intra hépatiques : leur taux de 5 N étaient respectivement à 250 - 73 et 63 U.I. Parmi les 10 cas d'hépatites aiguës, une malade a une cholestérolémie à 4 g/l et un taux de 5 N élevé à 82.U.I.

La 5 N sérique, comme les P.A., peuvent donc faire évoquer une cholestase intra hépatique au cours d'une hépatite virale, lorsque son taux est très élevé (supérieur à 3 ou 4 fois la normale).

- Quelques malades (11 cas) ont subi plusieurs dosages successifs : il nous a été impossible d'établir un rapport chronologique entre l'élévation des transaminases et celle de la 5 N sérique. HILL et SAMMONS (16) ont étudié 24 cas d'hépatite virale et ont suivi deux malades par des dosages répétés. Le pic de 5 N sérique survient en même temps ou peu après celui des transaminases. Ces auteurs n'ont pas étudié les variations chronologique des taux de 5N et de la cholémie.

Casn°113 - Hépatite virale

Bilirubinémie (mg/l) Evolution des transaminases 5N - PA et bilirubinémie



TABEAU XXI

Un de nos malades (obs. 313) a subi 5 dosages répartis sur deux mois et demi (tableau XXI) . Le graphique obtenu est très superposable à celui d'un cas suivi par YOUNG (35). Au moment de la maladie où les transaminases décroissent, la cholémie et ce taux de 5 N sérique restent élevés et les pics de ces 2 dosages coïncident.

- Affections hépatiques diverses : (Tableau XXII)

1 - 11 cas d'hépatites aiguës alcooliques, avec ou sans stéatose :

Le taux de la 5 N est élevé dans 6 cas, et dépasse dans 2 de ces cas le double de la limite supérieure de la normale. Les P.A. sont élevées dans 4 cas et ne dépassent en aucun cas le double de la normale.

2 - 13 cas de foie cardiaque :

Le taux de 5 N est élevé dans 8 cas alors que les P.A. sont élevées dans 3 cas seulement.

3 - Dans 2 cas d'hémochromatose familiale, dans un cas de granulomatose hépatique et dans un cas de leptospirose, le taux de 5 N est normal, de même que celui des P.A.

4 - Nous donnons dans le tableau XXII des résultats concernant des cas :

- d'abcès du foie,
- de kyste hydatique,
- d'ictère congénital à bilirubine indirecte
- et de thrombose spléno portale d'étiologie imprécise (2 cas).

Ces diverses hépatopathies se caractérisent par un nombre élevé de 5 N normales (12 cas sur 28) et par un nombre plus élevé de P.A. normales (19 cas sur 28).

Si la 5 N sérique est plus souvent élevée que les P.A., son élévation reste cependant modérée.

STEATOSE

TABLEAU XXII

n°	Sexe, Age		Bilirub.	delta	5N	PA
325	F.52	Stéatose alcoolique + ascite tub	116	vérif	38	25
326	F.49	Stéatose alcoolique	36	P.	32	14+
327	F.53	Stéatose alcoolique	5	PB	12	7
328	F.54	Stéatose alcoolique		PB	23	12
329	M.66	Stéatose alcoolique. Gastrectomisé	17	vérif	3	6
330	F.47	Stéatose alcoolique	12	PB	29	9
331	F.68	Stéatose d'origine imprécise	11	PB	23	8

HEPATITE ALCOOLIQUE

332	M.56	Hépatite alcoolique subaigue	10	PB	13	7
333	F.78	Hépatite alcoolique	12	PB	11	8
334	M.53	Hépatite alcoolique	7	PB	17	18
335	F.61	Hépatite alcoolique subaiguë	9	PB	67	21

FOIE CARDIAQUE

336	M.60	Infarctus du myocarde	96	vérif	14	8
337	M.51	Infarctus du myocarde	29	laparo	9	10
338	F.71	Maladie mitrale	9	clinique	19	16
339	F.52	Maladie mitrale. Insuf. tricuspideenne	22	-	28	14
340	M.48	Insuffisance card. d'origine artér.	33	-	26	20
341	F.65	Infarctus du myocarde	21	vérif	21	16
342	F.65	Insuffisance mitrale et aortique	28	clinique	21	14
343	M.15	Insuffisance cardiaque d'or. inconnue	23	laparo	18	8
344	F.47	HTA maligne	8	vérif	22	10
345	F.45	Maladie mitrale avec insuf. tricusp.	23	clinique	24	11
346	M.57	HTA	16	clinique	37	11
347	M.82	Insuff. Cardiaque d'origine artér.		clinique	24	13
348	M.43	Péricardite purulente	66	vérif	13	12

AFFECTIONS HEPATIQUES DIVERSES

349	M.70	Lymphosarcome hépatosplénique	20	vérif	33	35
350	M.43	Léptospirose canicul. transmissibles 39	14	clinique	11	7
350	F.63	Hépatite granulom. tubercu. probable	5	PB	11	13
352	M.25	Abscès du foie à entérocoque	5	chirurg	12	7
353	M.57	Thrombose veine splén. après chirurgie biliaire	38	-	17	8
354	M.22	Cholémie de Gilbert (?) bilir.indirecte	260	PB	10	8
355	M.42	Hémochromatose familiale sans cirrhose	14	PB	6	7
356	F.72	Hémochromat. familiale sans cirrhose	4	vérif	10	5
357		Kyste hydatique, bilan après kystect.	8	chir.	20	5 UB
358		Thrombose spléno portale d'origine inconnue	5	radio	30	27

Elle est 13 fois sur 16 inférieure à 34 U.I.

et 3 fois supérieure à 34 U.I., c'est-à-dire le double de la limite supérieure à la normale.

oOo

CONCLUSIONS

- LA 5' NUCLEOTIDASE PEUT-ELLE AIDER AU DIAGNOSTIC DE CHOLESTASE ?

Son élévation est-elle plus sensible que celle des phosphatases alcalines ?

Nous avons pour répondre à ces deux questions groupé l'ensemble des résultats en deux figures (tableau XXIII).

A - D'une part ont été groupées toutes les affections cholestatiques : ictères rétentionnels par un obstacle sur la voie biliaire principale, hépatites cholestatiques virales ou médicamenteuses, cirrhoses biliaires primitives.

Nous avons incorporé dans ce groupe les cancers secondaires du foie sans métastases osseuses connues.

B - D'autre part ont été rassemblées les autres hépatopathies habituellement non cholestatiques : cirrhoses, hépatites virales, hépatites alcooliques, foie cardiaque et autres...

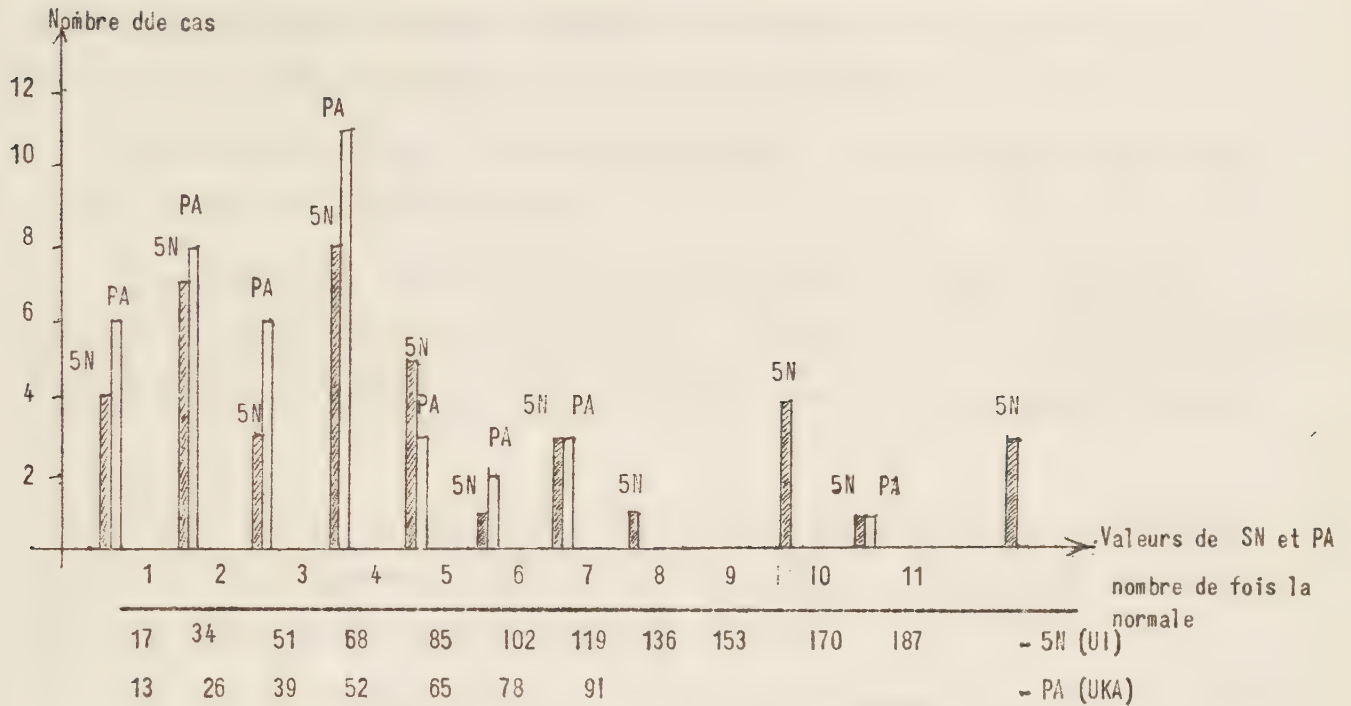
Les chiffres de 5 N et de P.A. sériques sont rapportés sur chaque graphique selon leurs valeurs par rapport aux limites supérieures des valeurs normales.

A - Dans les affections comportant une cholestase, on constate que le taux de 5'N sérique est élevé dans 36 cas sur 40, soit dans 90 % des cas. Dans ce même groupe les P.A. sériques sont élevées dans 34 cas sur 40, soit dans 85 % des cas.

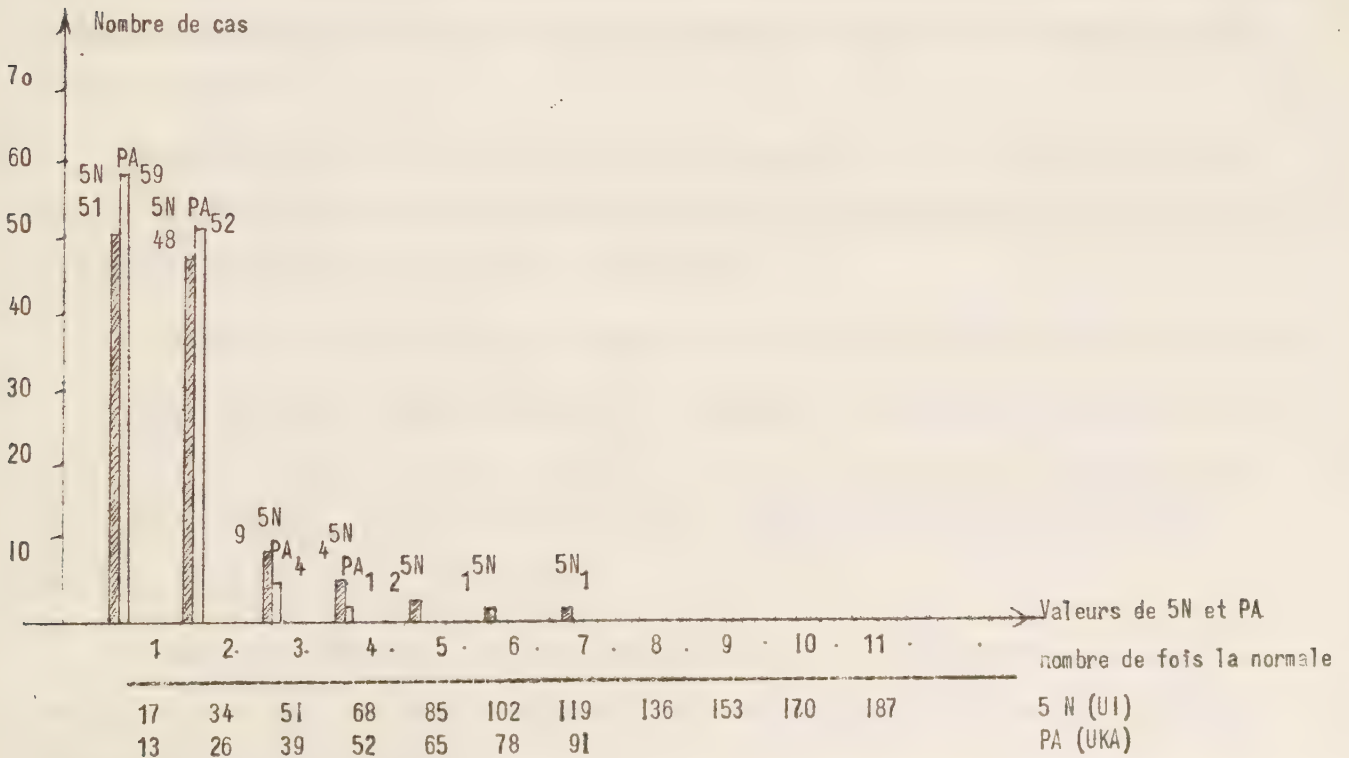
Seuls 4 de ces malades ont un taux de 5'N normal, tandis que 3 ont un taux de P.A. normal.

TABLEAU N° 23

Etudes comparatives 5N et PA



- Cholestases sous hépatiques - hépatites cholestatiques virales et médicamenteuses. Cirrhoses biliaires primitives. Cancers secondaires du foie sans métastases osseuses reconnues (40 malades)



- Hépatopathies diverses : cirrhoses, hépatites virales, hépatites alcooliques, foie cardiaque etc (116 malades)

L'élévation du taux de la 5'N sérique est souvent très importante chez ces malades : 29 sujets sur 40, soit 72,5 % ont un taux de 5'N sérique dépassant deux fois la normale, tandis que 26 sujets sur 40, soit 65 % ont un taux de P.A. dépassant deux fois la limite supérieure de la normale.

Dans 9 cas le taux de 5'N dépasse 7 fois la normale tandis que le taux des P.A. ne le dépasse qu'une fois.

Il semble donc que le dosage de la 5'N sérique constitue un test de cholestase plus sensible que celui des P.A., puisqu'il est plus souvent élevé, et avec des écarts généralement plus grands par rapport aux limites de la normale.

B - Dans les hépatopathies habituellement non cholestatiques : sur 116 cas, le taux de 5N est normal, 51 fois et le taux de P.A. l'est 59 fois, soit respectivement 46,36 % et 53,63 % de dosages normaux.

Le taux de 5 N est inférieur au double de la normale dans 99 cas (85,3 %) et le taux des P.A. l'est dans 111 cas (95,7 %). La plus grande sensibilité du dosage de la 5'N apparaît donc encore dans ce groupe de malade, puisqu'elle s'élève dans 46,36 % des cas, sans dépasser le double de la normale dans 85,3 % des cas.

Dans les affections cholestatiques le dosage de la 5'N sérique a donc dans l'ensemble une plus grande sensibilité, mais en contre partie une moindre sélectivité que celui des P.A. sériques.

VINNIK (32) HILL et SAMMONS (16) ont fait des constatations semblables.

WACHSTEIN et SIGISMONDI (33) obtiennent une valeur moyenne de $9,6 \pm 1,4$ dans les hépatopathies non cholestatiques, de $21,5 \pm 4$ dans les affections cholestatiques pour la 5'N sérique, et respectivement $24 \pm 3,7$ et $34 \pm 3,1$ pour les P.A. sériques.

Par contre ESCHAR et coll. (7) ne trouvent pas de différence notable entre 5 N et P.A., et tiennent la 5'N pour moins fidèle que les P.A. dans le diagnostic des cholestases.

YOUNG (35) trouve une élévation de la 5N dans tous les cas d'ictère par obstruction de la voie biliaire principale. Son taux dépasse trois fois la normale dans 95 % des cas, tandis que celui des P.A. est élevé dans 97 % des cas, dépassant trois fois la normale dans 62 % des cas. Dans les hépatopathies non cholestatiques la 5 N est élevée dans 69 % des cas, dépassant trois fois la normale dans 10 % des cas. Les P.A. sont élevées dans 71 % des cas, ne dépassant trois fois la normale que dans 1 % des cas. Le dosage de la 5 N lui paraît plus intéressant que celui des P.A. Il note cependant que dans les cholestases en voie de déjaunissement la chute de la 5 N sérique est plus rapide, et accorde alors, dans un but diagnostique, une plus grande valeur aux P.A. sériques.

Il nous semble que cette plus grande sensibilité de la 5N sérique ne constitue pas une gêne mais qu'il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats : les taux de 5 N sérique peuvent ainsi être classés en trois zones :

- jusqu'à 17 U.I. : l'absence de cholestase est presque certaine,
- entre 17 et 34 U.I. : les résultats ne peuvent être interprétés ni dans un sens ni dans l'autre.
- au dessus de 34 U.I. : l'existence d'une cholestase est très probable.

Cette grande sensibilité du dosage de la 5 N sérique peut être utile dans certains cas :

C'est ainsi que VINNIK (32) a dépisté deux cas d'atteinte hépatique fruste prouvée histologiquement au cours de colites ulcéreuses, alors que les autres épreuves biologiques étaient normales, y compris les P.A.

Le dosage de la 5N peut aussi être utile pour détecter précocement l'hépatotoxicité d'un médicament nouveau ou celle d'un médicament indispensable dont les effets cholestatiques connus doivent être surveillés (16)

Il faut encore rappeler que lorsqu'il existe une affection osseuse pouvant être responsable de l'augmentation des P.A., la 5'N reste un test de cholestase et d'atteinte hépatique non perturbé. Enfin ce dosage peut être d'un grand intérêt chez l'enfant, ou pour déterminer l'origine hépatique ou osseuse d'une élévation des P.A. sériques.

oOo

CONCLUSIONS GENERALES

Le dosage de la 5' Nucléotidase est relativement simple et réalisable en clinique humaine quotidienne.

L'étude expérimentale confirme l'élévation du taux sanguin de cette enzyme au cours des cholestases sous ou intra hépatiques provoquées par ligature chirurgicale des voies biliaires, ou par toxiques. Par contre son élévation reste discrète et éphémère au cours des autres agressions hépatiques. En pratique de laboratoire, le dosage de la 5 Nucléotidase sérique présente l'avantage de ne pas être modifié par le régime alimentaire ou par le jeûne, contrairement aux phosphatases alcalines. Le dosage de la 5 nucléotidase est donc un témoin plus valable de cholestase chez le rat.

En clinique humaine le dosage de la 5' Nucléotidase constitue un test de cholestase intéressant : une élévation discrète peut être observée au cours de toute affection hépato biliaire : cependant lorsque cette élévation dépasse le double de la limite supérieure de la normale, une affection cholestatique peut être incriminée.

Dans l'ensemble, quelque soit l'affection hépatique ou biliaire en cause, la 5 Nucléotidase sérique est plus volontiers élevée que les phosphatases alcalines : cette élévation, bien que discrète n'atteignant généralement pas le double de la normale, peut présenter un intérêt clinique au cours de la surveillance de certaines thérapeutiques réputées hépato toxiques.

Contrairement aux phosphatases alcalines la 5 nucléotidase sérique n'est pas élevée au cours des affections osseuses et chez l'enfant en période de croissance. Ainsi le dosage de la 5' Nucléotidase peut permettre de reconnaître l'origine hépatique ou osseuse d'une élévation des phosphatases alcalines, et la 5 Nucléotidase reste un test de cholestase valable chez l'enfant ou chez les sujets présentant une maladie osseuse, telle en particulier une maladie de Paget.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur HOUSSET

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ARVY L.

Technique de détection de la 5 nucléotidase
Rev. Franc. et Clin. et Biol. 1956, 1, 1040-1045

2 - BARDAVILL Ch. CHANG C.

Sérum lactico-deshydrogénase, leucine amino peptidase and 5 nucleotidase activities. Observations in patients with carcinoma of the pancreas and hepato-biliary diseases.
Canada Med. Ass. J. 1963, 89, 755-761

3 - BARKA T., HOLZNER H.

Studies of the heterogeneity of specific phosphatases of liver.
Ann. Histochem. 1962, 7, 3, 43-50

4 - CAMPBELL D.

Détermination of 5 nucleotidase in blood-serum
Biochemical J. 1962, 82, 348

5 - DIXON T.F., PURDOM M.

Serum 5-nucleotidase
J. Clin. Path. 1954, 7, 4, 341-343

6 - DAUCHY F.

Le dosage des phosphatases sériques
Presse Médicale, 1958, 76, 523-524

7 - ESHCHAR J., RUDSKI C., ZIMMERMAN H.J.

Serum levels of 5' nucleotidase in diseases
Am. J. of Clin. Path. 1963, 47, 598-605

8 - FISCHMAN W.H., INGLIS N.I., KRANT M.J.

Serum alkaline phosphatase of intestinal origin in patients with cancer and with cirrhosis of the liver.
Clin. Chim. Acta. 1965, 12, 298-305

9 - FISHMAN W.H., INGLIS N.I., KRANT M.J.

Correlations of serum L-phényl-alanine sensitive alkaline phosphatase derived from intestine, with ABO blood group of cirrhotics
Gastro enterology 1967, 52, 5, 819-827

10 - FRANKEL M., VAN TRIET I.R.

Interpretation of elevated serum alkaline phosphatase levels. The significance of 5' nucleotidase and the iso-enzyme fractions
Israel Med. J. 1964, 23, 1/3, 18-28

11 - GUTMAN A.B.

Serum alkaline phosphatase activity in disease of the skeletal and hepato biliary system.
Am. J. Med. 1959, 27, 875-901

12 - HARDOUK M.

Distribution of 5' nucleotidase in tissues of rat and mouse
Histochemie 1968, 12, 1-17

13 - HARDOUK M., DE BOER H.

Determination of 5' nucleotidase iso-enzyme in tissues of rat and mouse
Histochemie 1968, 12, 29-41

14 - HOUSSET E., ETIENNE J.P., PETITE J.P.

Etude de l'activité phosphatase alcaline et des 5' Nucléotidases du sérum. Résultats cliniques et expérimentaux.
Rev. Int. Hepato. 1967, XVII, 6, 511-536

15 - HOUSSET E., ETIENNE J.P., PETITE J.P., MANCHON P.

Intérêt d'un régime alimentaire défini en expérimentation animale.
Ann. Biol. Clin. 1966, 24, 771-786

16 - HILL P.G., SAMMONS H.G.

An assessment of 5' nucleotidase as a liver function test.
Quarterly J. Of Med. New Series 1967, XXXVI, 457-468

17 - HILL P.G., SAMMONS M.G.

An automated methods for the determination of serum 5 N
Clin. Chem. Acta 1966, 13, 739-745

18 - JAVITT N.B., EMERMAN S.

Effets of sodium taurolicthocholate ou bile flow and bile acide excretion
J. of Clin Inves. 1968, 47, 1002-1014

19 - KING E.J.

Micro analysis in medical biochemistry
1 vol. J. et A. Churchill, Aditeurs 1964

20 - KOWLESSAR O., HAEFFNER J., RILEY E., SLEISENGER M.

Comparative study of serum leucine amino peptidase, 5'nucleotidase
ans non specific alkaline phosphatase indisease affecting de pancreas,
hepato biliary tree and bone.
Am. J. of Med. 1961, XXI (2), 231-237

21 - KOWLESSAR D., HAEFFNER L., RILEY E.M.

Localisation of serum leucine amino peptidase and non specific alkaline
phosphatase by stard-gel electrophoresis : clinical and significance in
disease state.
An. N.Y. Acad. Sci. 1961, 94, 836-843

22 - NORMAN B.J.

5' nucleotidase activity of rat bile.
Clin. Research 1965, 13, 2, 255-260

23 - PEARSE A.G.E., REIS J.L.

The histochemical demonstration of a specitif phosphatase
(5'nucleotidase).
Biochem. 1952, 50, 534

24 - SALVETTI A., AMBEROGLI F., LONI G., GRASSI B.

Significato clinico della 5'nucleotidase seirica
Il progresso Med. 1965, XXI, 14-17

25 - SCHAFFNER F., JAVITT .N.B.

Morphologic changes in hamster liver during intra hepatic cholestases
induced by tauroolithocholate
Lab. invest. 1966, 15, 11, 1783-1792

26 - SCHWARTZ M.K., BODANSKY O.

Serum 5' nucleotidase in patients with cancer
Cancer 1965, 18, 886-892

27 - SCHWARTZ M.K., BODANSKY O.

Properties of activity of 5'nucleotidase in human serum and applications in diagnosis.

Am. J. Clin. Path. 1964, 42, 572-580

28 - SMITH K., VARON M.H., RACE G.J., PAULSON D.L., URSCHEL H.C. MALLAMS J.T.

Serum 5 nucleotidase in patients with tumor in the lever.

Cancer 1966, 19, 9, 1281-1285

29 - SONG C.S., TANDLER B., BODANSKY O.

Solubilization of 5' nucleotidase from human liver and reassociation in its activity into membranous vesicles

Biochem. Med. 1967, 1, 100-109

30 - SONG C.S., BODANSKY O.

Subcellular localization and properties of 5' nucleotidase in the rat liver

J. of Biochem. 1967, 242, 694-699

31 - VILLELA G., PIEDADE ASSIS W.

Serum 5'nucleotidase in rats poisoned with carbon-tetrachloride

Rev. Brasil Bio. 1963 23, 3, 251-253

32 - VINNIK I., KERN F., CORLEY D.

Serum 5'nucleotidase and pericholangitis in patients with chronic ulcerative colitis

Gastro enterology 1963, 45, 4, 492-498

33 - WACHSTEIN M., SIGISMONDI R.

5' nucleotidase activity and adenosine triphosphatase acrivity in human serum

Am. J. of Clin. Path. 1958, 30, 6, 523-527

34 - WACHSTEIN M., MEISEL E.

Histochemistry of hepatic phosphatase at a physiologic pH;

Am. J. of Clin. Path. 1957, 27, 13-23

35 - YOUNG I.

Serum 5'nucleotidase : characterization and evaluation in disease states.

Ann. Of N.Y. Acad. of Sci. 1958-59, 75, 357-362

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	1
1 - Données biochimiques	2
2 - Histo enzymologie	4
3 - Principe et technique de dosage	6
II - ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL	8
1 - Ligature chirurgicale des voies biliaires	9
2 - Intoxication aiguë par l'A.N.I.T.	15
3 - Intoxication par le taurolichocholate de sodium	17
4 - Intoxication par le tétrachlorure de carbone	19
III - ETUDE CLINIQUE	22
1 - Matériel et méthodes	23
2 - Analyse des résultats :	25
1 - sujets témoins	25
2 - affections osseuses	30
3 - chol stases par obstacle sous hépatique	35
4 - chol stases intra hépatiques	42
5 - cancers secondaires du foie	47
6 - cirrhoses	53
7 - cancers primitifs du foie	59
8 - hépatites virales	62
9 - autres hépatopathies	72
3 - Conclusions	72
IV - CONCLUSIONS GENERALES	78
V - BIBLIOGRAPHIE	

